Postverlagsort Berlin

41B
598

ALBRECHT VON GRAEFES ARCHIV FÜR OPHTHALMOLOGIE

VEREINIGT MIT

ARCHIV FÜR AUGENHEILKUNDE

(KNAPP-SCHWEIGGER-HESS)

HERAUSGEGEBEN VON

E. ENGELKING HEIDELBERG

H. K. MÜLLER BONN

E. SCHRECK ERLANGEN

162. BAND, 2. HEFT

MIT 44 TEXTABBILDUNGEN

(ABGESCHLOSSEN AM 6. JULI 1960)

BOSTON
AUG 16 1960
MEDICAL LIBRARY

SPRINGER-VERLAG / BERLIN · GÖTTINGEN · HEIDELBERG
J. F. BERGMANN · MÜNCHEN
1960

Albrecht v. Graefes Arch. Ophthal.

Preis DM 25,80

Albrecht von Graefes Archiv für Ophthalmologie

vereinigt (seit 1938) mit

Archiv für Augenheilkunde

Begründet 1854 von *Albrecht v. Graefe*, ab Band 1, 2. Abteilung bis Band 16 (1870) herausgegeben von *A. v. Graefe, F. Arlt* und *F. C. Donders*, ab Band 17 (1871) unter dem Titel „Albrecht von Graefes Archiv für Ophthalmologie" bis Band 32 herausgegeben von *F. Arlt, F. C. Donders, Th. Leber*, später von *H. Sattler, H. Snellen, A. Wagenmann, E. Fuchs, E. v. Hippel, W. Löhlein, E. Hertel, K. Wessely* u. a.

Band 1, Berlin 1854/55, Verlag von P. Jeanrenaud (A. Förstnersche Buchhandlung), Band 2 bis 33/1 (1855—1887) Berlin, Verlag von H. Peters, Band 33/2—91 (1916) Leipzig, Wilhelm Engelmann, Band 92 u. ff. Berlin, Springer-Verlag.

Das „Archiv für Augenheilkunde", begründet 1870 von *H. Knapp, S. Moos, L. Mauthner*, erschien bis Band 7 als „Archiv für Augen- und Ohrenheilkunde", davon Band 1—3/1 Karlsruhe, C. F. Müllersche Hofbuchhandlung, ab Band 3/2 bis Band 110 (1937) herausgegeben von *H. Knapp, J. Hirschberg, C. Schweigger, C. Hess, K. Wessely, E. Hertel, W. Löhlein* u. a. Wiesbaden, später München, Bergmann.

„Albrecht von Graefes Archiv für Ophthalmologie", vereinigt (seit 1938) mit *„Archiv für Augenheilkunde"*, erscheint zwanglos in einzeln berechneten Heften, die zu Bänden vereinigt werden.

Manuskriptsendungen und Mitteilungen in redaktionellen Angelegenheiten werden erbeten an

Herrn Prof. Dr. E. Engelking, Heidelberg, Kapellenweg 22.

Die *Manuskripte* sind *nur einseitig beschrieben* und *druckfertig* einzuliefern, so daß Zusätze oder größere sachliche Korrekturen nach erfolgtem Satz vermieden werden. Die *Zeichnungen* für Tafeln und Textabbildungen werden auf *besonderen* Blättern erbeten, auch wolle man beachten, daß für eine getreue und saubere Wiedergabe gute Vorlagen unerläßlich sind.

Der Autor erhält einen Unkostenersatz von DM 20.— für den 16seitigen Druckbogen, jedoch im Höchstfalle DM 40.— für eine Arbeit.

Die Mitarbeiter erhalten von ihrer Arbeit zusammen 40 Sonderdrucke unentgeltlich.

Grundsätzlich dürfen nur Arbeiten eingereicht werden, die vorher weder im Inland noch im Ausland veröffentlicht worden sind. Der Autor verpflichtet sich, sie auch nachträglich nicht an anderer Stelle zu publizieren. Mit der Annahme des Manuskriptes und seiner Veröffentlichung durch den Verlag geht das Verlagsrecht für alle Sprachen und Länder einschließlich des Rechts der fotomechanischen Wiedergabe oder einer sonstigen Vervielfältigung an den Verlag über. Jedoch wird gewerblichen Unternehmen für den innerbetrieblichen Gebrauch nach Maßgabe des zwischen dem Börsenverein des Deutschen Buchhandels e. V. und dem Bundesverband der Deutschen Industrie abgeschlossenen Rahmenabkommens die Anfertigung einer fotomechanischen Vervielfältigung gestattet. Wenn für diese Zeitschrift kein Pauschalabkommen mit dem Verlag vereinbart worden ist, ist eine Wertmarke im Betrage von DM 0.30 pro Seite zu verwenden. *Der Verlag läßt diese Beträge den Autorenverbänden zufließen.*

Springer-Verlag

Heidelberg, Neuenheimer Landstraße 28—30
Fernsprecher 27901

Berlin-Wilmersdorf, Heidelberger Platz 3
Fernsprecher 830301

J. F. Bergmann

München 27, Trogerstr. 56
Fernsprecher 440535

---

162. Band — **Inhaltsverzeichnis** — 2. Heft

Seite

Müller, H. K., O. Hockwin und O. Kleifeld, Die Bestimmung von Pilocarpin im menschlichen Kammerwasser mit Hilfe der Polarographie. Mit 3 Textabbildungen 107

Hofmann, H., und F. Lembeck, Versuche über den Wirkungsmechanismus zonulolytischer Fermente. Mit 4 Textabbildungen 111

Lembeck, F., und H. Hofmann, Versuche zur Hemmung der enzymatischen Zonulolyse 120

Molnár, L., Zur Verwendbarkeit der Elektroretinographie bei der Operation der Netzhautablösung 124

Hockwin, O., und E. Weigelin, Methodik zur Untersuchung des menschlichen Kammerwassers auf den Gehalt an Butazolidin nach peroraler Gabe. Mit 2 Textabbildungen 133

Piper, H. F., und G. Holland, Klinisch und elektro-okulographisch gewonnene Gesichtspunkte für die Beurteilung von Blicklähmung und Nystagmus. Mit 11 Textabbildungen 137

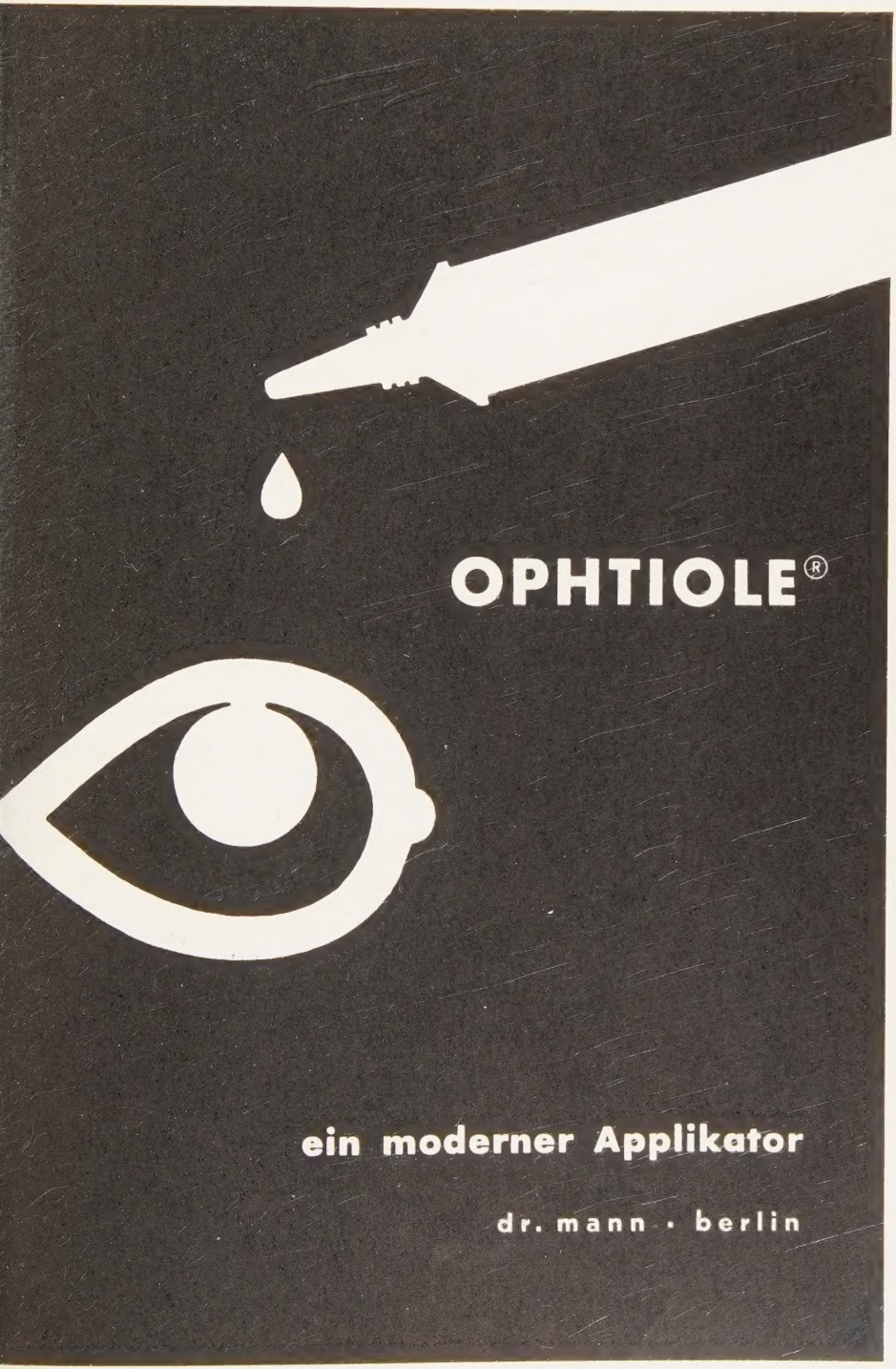
Sachsenweger, R., Die Variabilität des scheinbaren Schielwinkels. Mit 12 Textabbildungen 166

Rieger, H., Zur Ätiologie der Retinitis exsudativa externa centrales (Rieger) 178

Witmer, R., und E. Bühler, Immunelektrophorese der Linse. Vergleichende Untersuchungen der löslichen Proteine von menschlichen kataraktösen und tierischen normalen Linsen. Mit 5 Textabbildungen 193

Laue, H., Die Latenzzeit (retino-thalamo-cortical) beim Kaninchen bei Reizung mit energiegleichem verschiedenfarbigem Licht. Mit 7 Textabbildungen . 205

Szeghy, G., Die Rolle der Schädigung im Mechanismus der experimentellen Hornhaut-Vaskularisation 215


OPHTIOLE®
ein moderner Applikator
dr. mann · berlin

Handbuch der Neurochirurgie

In 7 Bänden. Herausgegeben von

Professor Dr. H. Olivecrona, Stockholm

und Professor Dr. W. Tönnis, Köln/Rh.

Im Sommer 1960 wird erscheinen:

IV. Band / 1. Teil

Klinik und Behandlung der raumbeengenden intrakraniellen Prozesse I

Mit 271 zum Teil farbigen Abbildungen. Etwa 808 Seiten 4°. 1960.

Vorbestellpreis gültig bis zum Erscheinen Ganzleinen DM 309,—

Endgültiger Ladenpreis nach Erscheinen Ganzleinen DM 386,—

Bei Verpflichtung zur Abnahme des gesamten Handbuches der Neurochirurgie gilt der Vorbestellpreis auch nach Erscheinen des Bandes weiter als Subskriptionspreis bis zum Abschluß des Werkes, jedoch ist jeder Band und Bandteil zum Ladenpreis einzeln käuflich

INHALTSÜBERSICHT

Allgemeine Operationslehre. Von F. J. Irsigler, Krugersdorp/Transvaal (Südafr. Union) · Anaesthesie. Von T. Gordh, Stockholm (Schweden) unter Mitarbeit von E. Gordon · Mißbildungen des Schädels und des Gehirns. Von J. Gerlach, Würzburg · Erkennung, Differentialdiagnose und Behandlung der Geschwülste und Entzündungen der Schädelknochen einschließlich Orbita. Von J. Gerlach und G. Simon, Würzburg · Pathologie der Geschwülste des Hirnschädels. Von O. Kleinsasser, Köln · Sonstige Erkrankungen der Schädelknochen von gewisser neurochirurgischer Bedeutung. Von W. Volland und O. Kleinsasser, Köln · Die operative Behandlung des Hydrocephalus. Von T. Riechert und W. Umbach, Freiburg i. Br. · Die tierischen Parasiten und Pilzinfektionen im zentralen Nervensystem. Von A. Mattos-Pimenta, Sao Paulo (Brasilien), und P. Brandt, Martinez (Argentinien) · Literatur zu jedem Beitrag · Namen- und Sachverzeichnis.

SPRINGER-VERLAG · BERLIN · GÖTTINGEN · HEIDELBERG

Vor kurzem erschien:

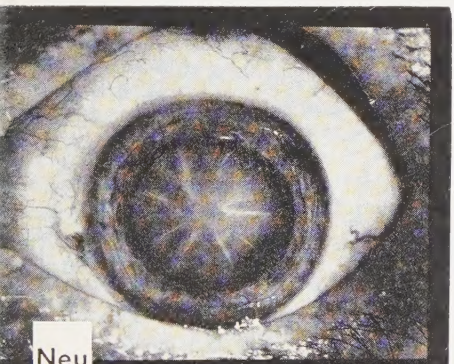
Grundriß der Augenheilkunde für Studierende

Begründet von F. SCHIECK

Fortgeführt und völlig neu bearbeitet von Dr. E. ENGELKING,
o. Professor der Augenheilkunde in Heidelberg

Dreizehnte Auflage
Mit 252 zum Teil farbigen Abbildungen.
X, 287 Seiten Gr.-8°. 1960.
Ganzleinen DM 29,60

SPRINGER-VERLAG
BERLIN·GÖTTINGEN
HEIDELBERG



Neu

sanolent® forte
(mit Sulfamerazin)

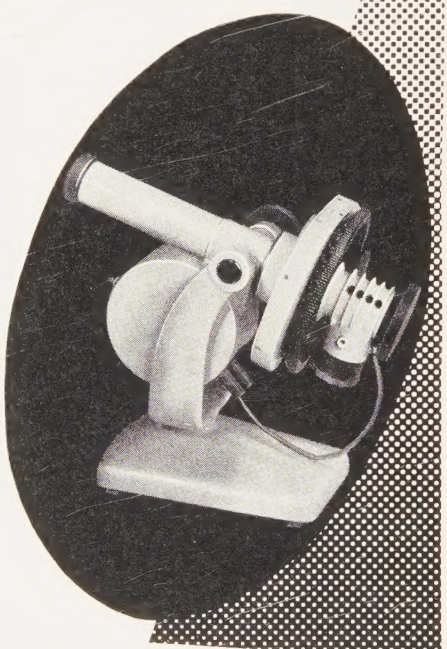
zur konservativen
Therapie der
CATARACTA SENILIS
Packung: 75 Tabletten

DR. KLINGER & CO., ILLERTISSEN · BAYERN

MÖLLER

JDEMVISUS

SEHZEICHENPROJEKTOR



Der JDEMVISUS
nach Prof. Dr. Dr. Schober

ermöglicht bei der subjektiven Augenprüfung ein rasches und sicheres Erkennen von Sehleistung und Sehschärfe.

J·D·MÖLLER·OPTISCHE WERKE
G·M·B·H·WEDEL IN HOLSTEIN

CHLORAMPHENICOL «BOEHRINGER»

Bei allen Infektionen des Auges

PARAXIN®-

AUGENSALBE

100 jahre boehringer

In schweren Fällen
kombiniert mit oraler Applikation:
Kapseln, Dragées oder Trockensaft,
die optimale Therapie

C. F. Boehringer & Soehne GmbH · Mannheim

v. Graefes Archiv für Ophthalmologie 162, 107—110 (1960)

Aus der Universitäts-Augenklinik und dem Institut für experimentelle Ophthalmologie, Bonn (Direktor: Prof. Dr. H. K. Müller)

Die Bestimmung von Pilocarpin im menschlichen Kammerwasser mit Hilfe der Polarographie

Von

H. K. Müller, O. Hockwin und O. Kleifeld

Mit 3 Textabbildungen

Vor kurzem konnten wir zeigen[3], daß die Sauerstoffaufnahme von Linsen aus einer Nährlösung durch Zusatz von Pilocarpin und Mintacol erheblich herabgesetzt wird. Hierbei ergab sich, daß bereits ein 10^{-3}m Zusatz von Pilocarpin die Linsenatmung bei Schweine-, Kaninchen- und Menschenlinsen vollständig hemmt.

In diesem Zusammenhang haben wir darauf hingewiesen, daß eine mögliche Verbindung von Linsentrübungen und medikamentöser Glaukomtherapie bestehen könnte, da mit großer Wahrscheinlichkeit die Sauerstoffaufnahme für den normalen Ablauf des Linsenstoffwechsels recht erhebliche Bedeutung besitzt[1, 2]. Es ergab sich nun die Frage, ob diese Ergebnisse der in vitro-Versuche auf in vivo Verhältnisse anzuwenden seien, vor allem aber galt es festzustellen, ob bei therapeutischer Anwendung des Pilocarpins im Kammerwasser jemals eine so hohe Pilocarpinkonzentration auftritt, wie sie bei in vitro-Versuchen den O_2-Verbrauch der Linse beeinflußte. In der vorhergehenden Mitteilung[3] konnten wir bereits über unsere an Kaninchenaugen erhaltenen Ergebnisse berichten. Dabei gelang es uns mit Hilfe der Polarographie zu zeigen, daß bereits 15 min nach Einstreichen einer 2%igen Pilocarpinsalbe (entspricht 10^{-1}m) in den Bindehautsack im Kammerwasser eine Konzentration von etwa 10^{-2}m vorhanden ist; diese Pilocarpinkonzentration hemmte in allen in vitro-Versuchen die Linsenatmung. Im folgenden möchten wir über unsere Ergebnisse der Konzentrationsbestimmung von Pilocarpin im Kammerwasser menschlicher Augen bei Verwendung der polarographischen Analysenmethode berichten:

Die Polarographie kennt in ihrer Anwendungstechnik den Begriff der Adsorptions-Analyse. Polarographische Maxima können nämlich durch capillaraktive Stoffe herabgedrückt oder sogar aufgehoben werden. Die Herabdrückung eines Maximums durch oberflächenaktive Stoffe ist konzentrationsabhängig. Die Methode ist somit zur quantitativen Bestimmung geeignet, die Empfindlichkeit liegt im Bereich der Spuren-Analyse.

Die analytische Anordnung bereitet jedoch einige Schwierigkeiten. Die Maximumhöhe wird bestimmt durch Depolarisatorkonzentration, Art und Konzentration des Leitsalzes, Tropfzeit, Ausflußmenge des Quecksilbers, Temperatur und p_H, zum anderen zeigen geringste Spuren capillaraktiver Stoffe einen Einfluß.

Zahlreiche Untersuchungen zur quantitativen Bestimmung sind mit Hilfe der Herabsetzung des O_2-Maximums gemacht worden. V. Stackelberg u. Schütz[4] wandelten die Methode ab, sie bestimmten nicht die Abnahme der Maximumhöhe nach Zusatz capillaraktiver Substanzen, sondern das Potential, bei dem der Abbruch des Maximums auftrat („Abbruchpotential")

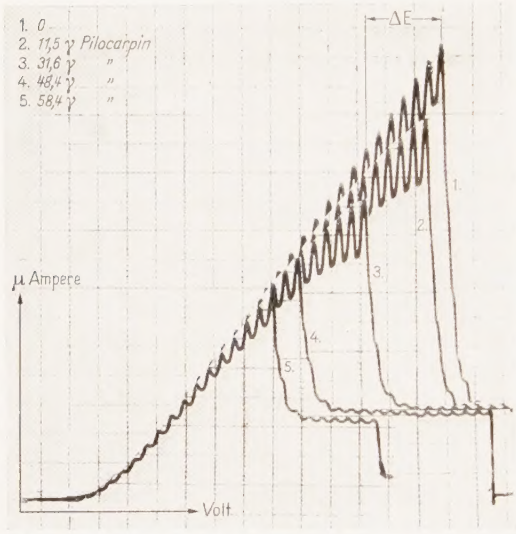


Abb. 1. Abhängigkeit des Abbruchpotentials des Sauerstoffmaximums von der Pilocarpinkonzentration

$$E = -E_c + E_a + iR$$

E = gemessen
E_c = Potential der Tropfelektrode
E_a = Potential der Anode

Da R und E_a konstant sind, kann E direkt gegen die Konzentration des oberflächenaktiven Stoffes aufgetragen und vermessen werden.

Wie aus der Abb. 2 hervorgeht, treten die Änderungen von ΔE am stärksten bei kleinen Konzentrationen in Erscheinung. Mit zunehmender Konzentration wird $\Delta E/\Delta$ c kleiner. Das ist darauf zurückzuführen, daß die Elektrodenoberfläche mit dem oberflächenaktiven Stoff nahezu gesättigt ist. Deshalb ist es empfehlenswert, ΔE bei möglichst kleinen Konzentrationen zu messen und den Konzentrationsbereich so zu wählen, daß ΔE mit der Änderung von Δc linearen Verlauf zeigt. Da sehr vielen Faktoren die Analyse beeinflussen, ist eine tägliche Eichung erforderlich.

Methodik

Eine 10^{-3}m KCl-Lösung wird unter Vorschalten von Wasch- und Filterflaschen etwa 15—20 min mit Luft durchperlt. 10 ml dieser Lösung werden in eine polarographische Frittenzelle pipettiert und der Verlauf der polarographischen Kurve von 0 bis —1,0 V bei Zimmertemperatur registriert. Aus dem Polarogramm läßt sich das Abbruchpotential (s. Abb. 1) bestimmen. Dann werden bekannte Konzentrationen Pilocarpin zugesetzt und die dazugehörigen Abbruchpotentiale bestimmt.

Die Auswertung der Ergebnisse ergibt die für die nachfolgende Bestimmung benötigte Eichkurve. Abb. 2 zeigt die Eichkurve über einen Konzentrationsbereich von 10^{-2} bis 10^{-5} molar. In Abb. 3 ist der Konzentrationsbereich so gewählt, daß der Verlauf der Eichkurve nahezu linear ist. Aus dieser Eichkurve läßt sich ein unbekannter Pilocarpingehalt durch die polarographische Analysenmethode schnell und genügend genau ermitteln.

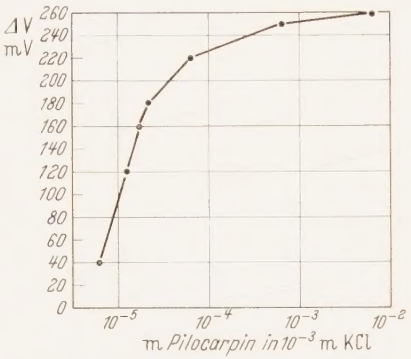


Abb. 2. Verschiebung des Abbruchpotentials des O_2-Maximums in 10^{-3}m KCl durch Zusatz von Pilocarpin

Ergebnisse

Bei unseren Untersuchungen handelte es sich stets um Kammerwasser von Augen, bei denen nach retrobulbärer Anaesthesie im Anschluß an die Punktion ein intraocularer Eingriff vorgenommen wurde. Zunächst führten wir Kontrollanalysen durch. Dabei zeigte es sich, wie aus der Tabelle hervorgeht, daß in diesem Kammerwasser bereits Substanzen enthalten sind, die eine Verschiebung des Abbruchpotentials des O_2-Maximums bedingen. Der Mittelwert aus 7 untersuchten Fällen liegt für ΔE/0,1 ml Kammerwasser bei 81,0 $\pm$ 10,0 mV. Dieser Wert ist bei allen nachfolgenden Pilocarpinbestimmungen berücksichtigt worden, obwohl er zu hoch liegen dürfte, da das aus dem Operationsgut gewonnene Kammerwasser sicher nicht als normal bezeichnet werden kann.

Tabelle. *Verschiebung des Abbruchpotentials des polarographischen Sauerstoffmaximums durch Kammerwasser menschlicher Augen*

Kontrollaugen			nach Pilocarpingabe		
KW (ml) vorgelegt	Δ E gemessen mV	Δ E/0,1 ml KW mV	KW (ml) vorgelegt	Δ E gemessen mV	Δ E/0,1 ml KW mV
0,05	55	110	0,035	70	200
0,06	60	100	0,06	90	150
0,06	60	100	0,06	105	175
0,07	35	50	0,10	170	170
0,06	60	100	0,10	130	130
0,05	30	60	0,20	480	240
0,05	25	50	0,10	115	115
MW		81,0 $\pm$10,0	MW		169,0 $\pm$15,0

Die Punktion zur Untersuchung des Pilocarpin-haltigen Kammerwassers erfolgte 20 min nach Verabreichung von 2 Tropfen einer 2%igen Pilocarpinlösung in den Bindehautsack. Der polarographisch gefundene Wert für die Verschiebung des Abbruchpotentials (ΔE) beträgt im Mittel aus 7 Fällen 169,0 $\pm$ 15,0 mV/0,1 ml Kammerwasser. Aus der Eichkurve (Abb. 3) läßt sich der entsprechende Wert entnehmen, nachdem der „Leerwert" von 81,0 mV/0,1 ml

Kammerwasser in Abzug gebracht worden ist. Für 88,0 mV ergibt das einen Pilocarpingehalt von 215 γ/0,1 ml Kammerwasser. Dies entspricht einer 0,2%igen (annähernd 10^{-2}m) Konzentration des Pilocarpin im menschlichen Kammerwasser. Berücksicht man, daß 1 Tropfen (0,05 ml) einer 2%igen Pilocarpinlösung etwa 1000 γ Pilocarpin enthält, so werden 20 min nach Eintropfen von etwa 2000 γ Pilocarpin $^1/_5$ der eingetropften Menge im Kammerwasser des menschlichen Auges (Kammerwasservolumen 0,2 ml) polarographisch ermittelt. Dieser Befund entspricht dem an Kaninchenaugen[3] erhobenen und ist für die O_2-Aufnahme von Linsen, wie früher [3] bereits auch für die menschliche Linse gezeigt wurde, sehr bedeutungsvoll.

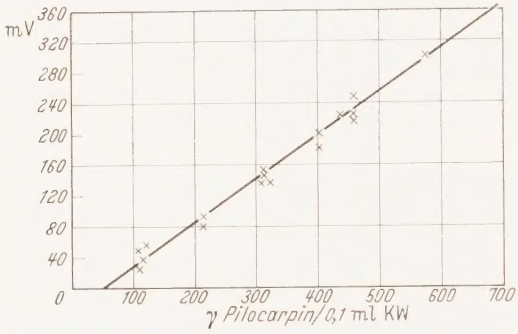


Abb. 3. Abhängigkeit der Verlagerung des Abbruchpotentials in mV von der Pilocarpinkonzentration in γ/ml

Zusammenfassung

Mit Hilfe der polarographischen Adsorptions-Analyse über die Verschiebung des Abbruchpotentials des Sauerstoffmaximums in 10^{-3}m KCl läßt sich Pilocarpin im Kammerwasser bestimmen. Die Pilocarpinkonzentration im menschlichen Kammerwasser beträgt 20 min nach Eintropfen von 2 Tropfen einer 2%igen Lösung im Mittel 215 γ/0,1 ml Kammerwasser. Das entspricht einer 0,2%igen = 10^{-2}m Lösung, dies ist $^1/_5$ der eingetropften Menge, die bei in vitro-Versuchen zu einer vollständigen Hemmung der O_2-Aufnahme von Linsen führt.

Literatur

Hockwin, O.: Untersuchungen von Stoffwechselvorgängen in der Linse unter Anwendung der polarographischen Analysenmethode. Diss. Bonn 1956.

Kleifeld, O., u. O. Hockwin: Die in vitro-Sauerstoffaufnahme von Linsen in Abhängigkeit vom O_2-Angebot der Nährlösung. Albrecht v. Graefes Arch. Ophthal. **161**, 248 (1959).

Müller, H. K., O. Kleifeld, O. Hockwin u. U. Dardenne: Der Einfluß von Pilocarpin und Mintacol auf den Stoffwechsel der Linse. Ber. dtsch. ophthal. Ges. **60**, 115 (1956).

Stackelberg, M. v., u. H. Schütz: Die quantitative Bestimmung oberflächenaktiver Stoffe durch die polarographische Adsorptionsanalyse. Kolloid-Z. **105**, 20 (1943).

Anschrift der Verfasser: Universitäts-Augenklinik, Bonn-Venusberg

v. Graefes Archiv für Ophthalmologie 162, 111—119 (1960)

Aus der Universitäts-Augenklinik Graz (Vorstand: Prof. Dr. K. Hruby) und dem Pharmakologischen Institut der Universität Graz (Vorst.: Prof. Dr. H. F. Häusler)

Versuche über den Wirkungsmechanismus zonulolytischer Fermente

Von

H. Hofmann und F. Lembeck

Mit 4 Textabbildungen

Die bisher bekannten zonulolytischen Enzyme sind nur dann wirksam, wenn die Zonulafasern unter Spannung stehen (Lembeck und Hofmann 1959). Nach Meinung von Dejean (1923) erfolgt auch die Entwicklung der Zonulafibrillen unter dem Einfluß von Zugkräften; er vergleicht diese Entwicklung mit jener der Knochenbälkchen. Die Elastizität der Zonulafasern ist etwa 9mal so groß wie die der Linsenkapsel (Pflugk 1932). Nach Calderaro (1917) beträgt die Reißfestigkeit der gesamten Zonula beim Kinde 100 g und beim Greis 60 g; ihre physikalisch-chemischen Eigenschaften stehen der Glashaut sehr nahe. Die Zonulafasern sind doppelbrechend und gegen Enzyme und verdünnte Laugen ziemlich widerstandsfähig. Man kann sie weder den kollagenen noch den elastischen Fasern zuordnen; sie nehmen allerdings Farbstoffe, die zur Darstellung elastischer Fasern geeignet sind, gut an.

Eigene Untersuchungen an isolierten Zonulafasern haben nach einer Verweildauer von 24 Std in Trypsinlösung lichtmikroskopisch keine morphologischen Veränderungen ergeben. Diese Beobachtung wird auch von Salmony bestätigt. Unsere elektronenoptischen Untersuchungen (Propst und Hofmann 1959) haben ebenfalls gezeigt, daß die Zonulafasern selbst bei mehrstündiger Einwirkung von Trypsin oder α-Chymotrypsin unverändert bleiben. Auch andere Faserproteine werden von Trypsin kaum angegriffen (Ratzenhofer und Schauenstein 1951, Ratzenhofer und Propst 1953). Hingegen ist bekannt, daß die intracellulare Kittsubstanz durch Trypsin sehr leicht aufgelöst wird (Literatur vgl. Lipp 1959). Der Wirkungsmechanismus der enzymatischen Zonulolyse bei der Staroperation ist noch ungeklärt und ebenso auch die Rolle, welche die Spannung der Zonulafasern dabei spielt. Der Einfluß dieser Spannung könnte entweder darin bestehen, daß es bei Dehnung der Fasern zu einer intramolekularen Strukturänderung des Faserproteins kommt, welche den Angriff des Enzyms erleichtert, oder darin, daß zwar die Fasern selbst nicht angedaut werden, aber ihre Verkittung mit der Linsenlamelle angegriffen wird. Es gibt Beispiele für die erste Möglichkeit, wobei die Enzymwirkung an verschiedenen Proteinen von

der Faltung der intramolekularen Struktur abhängt und bei Entfaltung durch Denaturierung in einem viel weiteren p_H-Bereich eintritt (Korsgard-Christensen 1954).

Zur Untersuchung dieser Fragen wurde der enzymatische Abbau verschiedener isolierter Augengewebe studiert und das Verhalten der Zonulafasern bei Spannung und Enzymwirkung unter dem Mikroskop beobachtet.

Methodik

A. Enzymatischer Abbau verschiedener Gewebe des Auges durch Trypsin und α-Chymotrypsin. Aus Rinderaugen wurden innerhalb von 24 Std nach der Schlachtung Hornhaut, Linsenkapsel, Linsenkern, Netzhaut, Iris, Glaskörper und Zonulafasern entnommen. Linsenkapsel und Zonulafasern wurden zunächst in Kochsalzlösung gewaschen. Der Ansatz zum enzymatischen Abbau wurde bei den verschiedenen Geweben in 5- bzw. 10fachem Homogenat (Ultra-Turrax) in einer Phosphatpufferlösung von p_H 8,0 hergestellt, der Glaskörper wurde unverdünnt verwendet. Von diesen Ansätzen wurden Proben zur Stickstoffbestimmung nach Kjeldahl entnommen. Der enzymatische Abbau erfolgte durch Zusatz von je 0,1 ml einer Trypsin- bzw. α-Chymotrypsin-Lösung (1,0 mg/ml) zu je 1,0 ml des Homogenates; dem Kontrollansatz wurde 0,1 ml physiologischer Kochsalzlösung zugesetzt. Nach der Inkubation (30 min bei 37° C) wurden jeder Probe 1,0 ml einer 10%igen Zinksulfatlösung und 0,5 ml n NaOHzur Proteinfällung zugesetzt, die Proben sofort gründlich mit einem Glasstab verrührt und nach etwa $^1/_2$ Std für 30 min bei 4000U/min zentrifugiert. Die überstehende Flüssigkeit wurde schließlich noch durch ein Filter abgegossen. In diesen Proben wurden die gesamten Aminosäuren mit der Methode von Moore und Stein (1948) bestimmt, wobei 0,1 bzw. 0,2 ml der Lösung mit 1,0 ml des Ninhydrin-Reagens versetzt, 20 min im kochenden Wasserbad erhitzt, dann mit einem Gemisch von n-Propanol und Wasser zu gleichen Teilen auf eine entsprechende Verdünnung gebracht und anschließend in 1 cm Schichtdicke bei 570 mμ gegen den Ninhydrin-Leerwert vermessen wurden. Diese Bestimmung stellt somit einen Maßstab für die gesamten, beim enzymatischen Abbau frei gewordenen Aminosäuren dar.

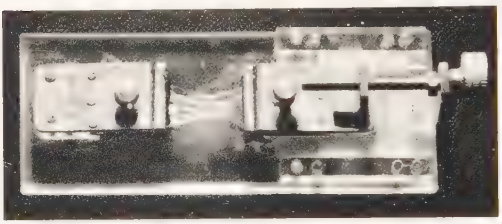


Abb. 1. Apparatur für Beobachtungen an gespannten Zonulafasern unter dem Mikroskop

Als Trypsin bzw. α-Chymotrypsin wurden Präparate der Firma Sanabo mit einem Gehalt von 23–25 Anson-E/g verwendet.

B. Das Abreißen der Zonulafasern bei mikroskopischer Beobachtung. Um das Abreißen der Zonulafasern genau beobachten zu können, wurde ein Apparat verwendet, in welchem die Zonulafasern gedehnt und gleichzeitig unter dem Mikroskop beobachtet werden konnten (Abb. 1).

Der vordere Abschnitt frischer Rinderaugen wurde herausgeschnitten, danach wurden Glaskörper, Hornhaut und Iris entfernt. Nach einem kleinen Einschnitt in die Linsenkapsel haben wir den Kern der Linse herausgestreift. Anschließend wurde ein etwa 6 mm breites Segment von Sklera und Ciliarkörper mit Zonula

und Linsenkapsel herausgeschnitten und in die Apparatur so eingespannt, daß Sklera und Ciliarkörper von einer Klemme und die Linsenkapsel von einer zweiten Klemme gehalten wurden. Durch Drehung einer Schraube wurden beide Teile allmählich voneinander entfernt, bis die Zonulafasern mehr oder weniger angespannt waren. Die Zonulafasern wurden schließlich im gespannten bzw. entspannten Zustand mit Enzymlösungen betropft und unter dem binokularen Mikroskop bei 30—120facher Vergrößerung beobachtet.

C. Beobachtungen im polarisierten Licht. Zonulafasern vom Rinderauge wurden in die in Abb. 1 dargestellte Apparatur eingespannt und im polarisierten Licht unter verschieden starker Spannung bei 40—120facher Vergrößerung untersucht.

Ergebnisse

A. Enzymatischer Abbau von Fermentgeweben. Sämtliche Extinktionswerte der Bestimmung der Gesamt-Aminosäuren nach Moore und Stein (1948) wurden auf Stickstoff bezogen. Die Stickstoffbestimmung in den einzelnen Gewebe-Homogenaten ergab:

	Suspension in x-facher Phosphatpufferlösung	Stickstoff in mg ml
Iris	5	5,49
Glaskörper. .	unverdünnt	0,30
Netzhaut . .	10	0,94
Linsenkern .	10	5,90
Linsenkapsel .	10	3,03
Hornhaut . .	10	1,99
Zonulafasern .	10	0,47

Glaskörper und Retinahomogenate zeigten bereits in den Kontrollproben bedeutend höhere Werte an freien Aminosäuren als die übrigen Gewebe (vgl. Abb. 2).

Der Abbau durch die beiden Enzyme ergab fast in allen Fällen eine deutliche Zunahme des Gehaltes an freien Aminosäuren. Nur bei der Linsenkernsubstanz war die Trypsinwirkung wesentlich stärker als die des α-Chymotrypsins. Auffallend war aber vor allem, daß die Zonulafasern praktisch nicht abgebaut wurden, während in den Inkubaten aller anderen Gewebsproben bei der gewählten Enzymkonzentration und Einwirkungsdauer eine erhebliche Zunahme an freier Aminosäure zu beobachten war.

B. Beobachtungen über den Vorgang des Abreißens der Zonulafasern. Zunächst sollte die Frage geklärt werden, wo die Zonulafasern abreißen, wenn sie entweder bis zum Zerreißen gedehnt werden oder wenn tryptische Fermente einwirken. Bei der Betrachtung der durch Zug bzw. durch enzymatische Zonulolyse und Zug entfernten Linsen mittels Spaltlampe und Mikroskop findet man am Linsenäquator einen zarten Kranz stehengebliebener Zonulafasern, die allerdings infolge ihrer Elastizität

völlig zusammengeschnurrt sind. Frühere histologische Untersuchungen von Salzmann (1900) haben gezeigt, daß sich der größere Anteil der zerrissenen Zonulafasern zwischen die Ciliarfortsätze zurückzieht und dort zusammengeschrumpft liegenbleibt. Bei Linsen, die ohne enzymatische Zonulolyse operativ bzw. experimentell entfernt wurden, sieht man einen etwas stärkeren Saum von Zonulafasern am Linsenäquator als nach Anwendung eines Enzyms; nach experimenteller Entfernung der Linse von Rinderaugen kommt es aber auch gelegentlich vor, daß die Zonulafasern am Ciliarepithel abreißen.

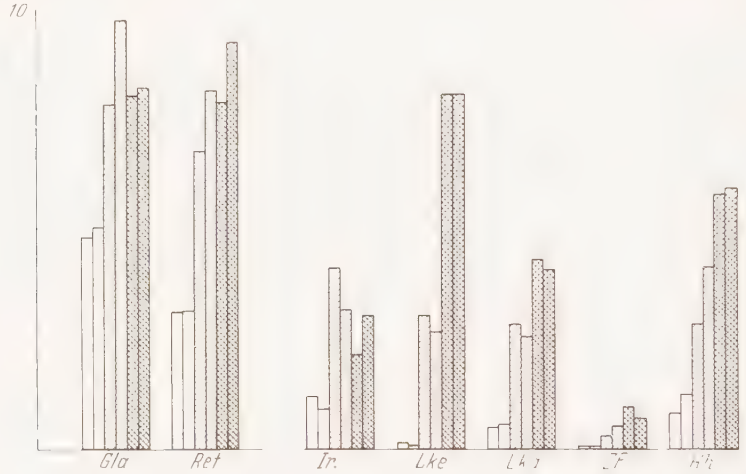


Abb. 2. Enzymatischer Abbau von homogenisierten Augengeweben. Extinktionswerte berechnet auf 250 µg Stickstoff bei Glaskörper und Netzhaut auf 1 mg bei den übrigen Geweben. □ Kontrollen; ▨ Inkubation mit α-Chymotrypsin; ▩ Inkubation mit Trypsin

Beim Einspannen in unsere Apparatur (Abb. 1) mußten die Fasern sehr stark gedehnt werden, um schließlich zu reißen. Wie in 10 Versuchen an Rinderaugen und an 10 menschlichen Präparaten festgestellt werden konnte, reißen die Zonulafasern an verschiedenen Stellen, meist aber kurz vor dem Einstrahlen in die Zonulalamelle, bei Rinderaugen aber auch gelegentlich im Ciliarkörperbereich.

Die Einwirkung von α-Chymotrypsin und Trypsin auf die in unserer Apparatur eingespannten Fasern wurde an 20 Präparaten vom Rinderauge und an 10 menschlichen Augen studiert; dabei wurde α-Chymotrypsin in der Konzentration von 0,1 mg/ml und Trypsin in der Konzentration von 0,5 mg/ml verwendet. Das Abreißen der Zonulafasern beginnt in der Mehrzahl der Fälle kurz vor dem Einstrahlen in die Zonulalamelle. Bei 80facher Vergrößerung hat man den Eindruck, daß die dünneren Fasern zuerst reißen (Abb. 3). Ein vorübergehendes Nachlassen der Spannung während der Enzymwirkung zeigt einen Stillstand der Zonulolyse, worauf bei neuerlichem Anspannen weitere Zonulafasern

abreißen (5 Versuche). Werden ungespannte Zonulafasern zuerst einer Trypsinlösung von 0,2 mg/ml für die Dauer von 20 min ausgesetzt, dann mit physiologischer Kochsalzlösung ausgewaschen und anschließend gespannt, bleiben die Fasern intakt. Tropft man jedoch bei gleichbleibender Spannung eine Trypsinlösung der oben genannten Konzentration auf, so reißen die Zonulafasern bereits nach 10—15 sec ab.

In Ergänzung früherer Untersuchungen (Lembeck und Hofmann 1959) wurde ferner bei 20 Rinderaugen eine Lösung von 5,0 mg/ml Trypsin aufgetropft, nach 5 min mit 0,9%iger Kochsalzlösung ausgewaschen und ein Augeninnendruck von 25 mm Hg erzeugt. Nur in 3 Fällen trat während einer Wartezeit bis zu 5 min eine Lösung der Linse ein. Hingegen wurde nach Auftropfen einer Trypsinlösung gleicher Konzentration auf die gespannten Fasern eine Abreißzeit von $28{,}5 \pm 2{,}1$ sec festgestellt. Diese Versuche beweisen neuerdings die ausschlaggebende Bedeutung der Spannung der Zonulafasern für die enzymatische Zonulolyse.

Bei menschlichen Zonulafasern wurden prinzipiell die gleichen Beobachtungen gemacht. Dabei wurde eine geringere Spannung (15 mm Hg) und eine schwächere Enzymkonzentration verwendet (α-Chymotrypsin 0,25 mg/ml und Trypsin 0,1 mg/ml) als bei den Versuchen am Rinderauge. Ferner haben wir versucht, durch Aufbringen von Trypsin als Trockensubstanz in kleinsten Mengen mit der Spitze des Starmessers ein gezieltes Abreißen der Zonulafasern zu erzielen. Die gespannten Zonulafasern reißen tatsächlich an der Stelle, an der man das Trypsin aufbringt. Bemerkenswert ist auch, daß man eine Ablösung der Zonulalamellen erreichen kann, wenn man Trypsin in Substanz auf die Linsenkapsel knapp oberhalb der Einstrahlungszone der Fasern in die Zonula aufbringt (Abb. 4).

Liegl glaubt, daß die Herabsetzung der Oberflächenspannung für das Reißen der Zonulafasern von Bedeutung sei. Wir haben Tween 80 an Zonulafasern vom Rinderauge und vom Menschen sowohl in der in einer früheren Arbeit beschriebenen Apparatur zur Prüfung zonulolytischer Fermente als auch in der hier beschriebenen Apparatur (Abb. 1) unter dem Mikroskop auf einen zonulolytischen Effekt geprüft und dabei keinen Einfluß gesehen.

C. Beobachtungen der Zonulafasern im polarisierten Licht. Wenn die in unserer Apparatur (Abb. 1) eingespannten Zonulafasern im polarisierten Licht beobachtet werden, zeigen sie im gespannten Zustand die bekannte positive einachsige Doppelbrechung. Wird unter ständiger Beobachtung der gleichen Stelle die Spannung der Fasern vermindert, ist eine Abnahme der Doppelbrechung zu beobachten. Das Verhalten der Zonulafasern im polarisierten Licht ist mit dem von elastischen

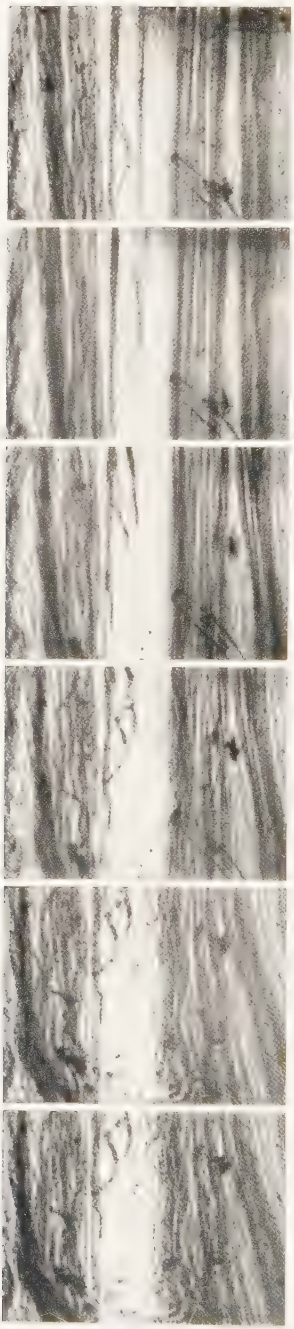


Abb. 3

Abb. 4

Abb. 3. Abreißen und Zusammenschnurren der Zonulafasern (Serienbilder aus einem Film)

Abb. 4. Ablösung der Zonulalamelle nach Aufbringen von Trypsin in Substanz auf die Linsenkapsel (Linsenkapsel unten) (Serienbilder aus einem Film)

Fasern zu vergleichen, die bei Dehnung ebenfalls eine Zunahme der positiv einachsigen Doppelbrechung zeigen (W. J. Schmidt 1937). Hingegen ist bei kollagenen Fasern auch im „entspannten" Zustand Doppelbrechung vorhanden.

Diskussion

Die Untersuchung von Linsen, die durch Anwendung ausreichenden Zuges abgerissen wurden, sowie die mikroskopische Beobachtung des Abreißens der Zonulafasern bei langsamer Dehnung ergab, daß die Zonulafasern an verschiedenen Stellen abreißen und dabei gelegentlich auch Teile des Ciliarkörpers mit abgerissen werden.

Bei der Anwendung zonulolytischer Fermente kann man ebenfalls feststellen, daß die Zonulafasern an verschiedenen Stellen reißen, in der Regel jedoch knapp vor dem Einstrahlen in die Zonulalamelle.

Diese Befunde zeigen, daß die Fasern selbst zerreißen und daß nicht etwa unter der Enzymwirkung ein Herauslösen aus der Haftstelle an der Linse erfolgt.

Clement hat in vitro eine Zerstörung der Linsenkapsel durch α-Chymotrypsin gefunden. Begué und Waksmann sind der Auffassung, daß α-Chymotrypsin die Zonulafasern nicht angreift, sondern die Kittsubstanz zwischen Zonula und Linsenkapsel. Unsere mikroskopischen Untersuchungen ließen jedoch deutlich erkennen, daß die gespannten Zonulafasern *selbst* abreißen. Es wäre auch schwer verständlich, daß die Kittsubstanz nur unter gleichzeitigem Zug einer Enzymandauung unterliegen sollte. Die Kittsubstanz wird zwar nach längerer Einwirkung von α-Chymotrypsin oder Trypsin angegriffen, wie wir licht- und elektronenoptisch zeigen konnten (Propst und Hofmann), spielt jedoch für den Vorgang der Zonulolyse keine entscheidende Rolle.

Wie eingangs bereits erwähnt wurde, haben frühere eigene Beobachtungen (Lembeck und Hofmann 1959) die entscheidende Bedeutung der gleichzeitgen Zugwirkung beim Enzymangriff ergeben. Selbst die hohe Konzentration von 5 mg/ml bleibt an der nicht gespannten Zonulafaser praktisch unwirksam. Die gespannte Zonulafaser hingegen zerreißt bei dieser Konzentration in wenigen Sekunden.

Nach diesen Befunden überrascht zunächst die Tatsache, daß isolierte Zonulafasern durch Trypsin und α-Chymotrypsin nicht angegriffen werden, während Hornhaut, Linsenkapsel, Linsenkern, Iris, Glaskörper und Netzhaut starke Andauung zeigen. In den Versuchen mit Gewebehomogenaten lagen aber die Faserproteine in einem Zustand vor, der als nicht gespannt angesehen werden muß und insofern steht auch dieser Befund mit obigen Beobachtungen im Einklang. Sämtliche Ergebnisse unterstreichen somit die besondere Rolle der *Spannung der Fasern als Voraussetzung eines Enzymangriffes.*

Diese Tatsache könnte damit erklärt werden, daß es im gespannten Zustand zu einer intramolekularen Änderung der Faltung der Faserproteine kommt, die den Angriff der proteolytischen Enzyme erst ermöglicht. Eine Stüze für diesen Erklärungsversuch könnte in der Zunahme der Doppelbrechung bei Spannung erblickt werden, sofern diese Verstärkung der Doppelbrechung tatsächlich durch eine vermehrte intramolekulare Orientierung nach einer Achse hin und nicht durch vermehrte parallele Ordnung der Fibrillen zustande kommt.

Zusammenfassung

1. In mikroskopischen Beobachtungen wurde das Zerreißen der Zonulafasern durch bloßen Zug sowie unter zusätzlicher Enzymwirkung verfolgt. Die Fasern reißen an verschiedenen Stellen, häufig kurz vor dem Einstrahlen in die Zonulalamelle.

2. Es wurde erneut bestätigt, daß die enzymatische Zonulolyse nur an gespannten Fasern eintreten kann.

3. Zum Unterschied von anderen Geweben des Auges (Hornhaut, Linsenkapsel und Linsenkern, Glaskörper, Netzhaut und Iris) zeigen Homogenate von Zonulafasern praktisch keinen enzymatischen Abbau durch Trypsin oder α-Chymotrypsin.

4. Die Doppelbrechung der Zonulafasern nimmt bei Spannung zu.

5. Als Grund für die ausschließliche Wirksamkeit von Enzymen an gespannten Zonulafasern wird eine mit der Dehnung der Fasern einhergehende intramolekulare Strukturänderung der Faserproteine angenommen.

Literatur

Begué, H., et J. Waksmann: Action de l'alpha-chymotrypsine sur inseration christallinienne des la zonula chez l'animal. Bull. Soc. Ophtal. France **3**, 235 (1959).

Calderaro: Sulla resistenza del legamente zonulare del christallino (ricerche sperimentali). Ann. Ottal. **45**, 743 (1917).

Christensen K.: Concerning p_H optimum of peptic hydrolysis. Arch. Biochem. Biophys. **57**, 163 (1955).

Clement, F.: Estudio experimental sobre la zonulolisis enzimatica. Zit. nach Anal. Inst. Barraquer.

Dejean, Ch.: Origine du corps vitré et de la zonule. C. R. Acad. Sci. (Paris) 177 (1923).

Lembeck, F., u. H. Hofmann: Weitere Untersuchungen zur enzymatischen Zonulolyse. Klin. Mbl. Augenheilk. **135**, 2, 232 (1959).

Lipp, W.: Die Anwendung von Enzymen in der mikroskopischen histochemischen Analyse einfacher Proteine. Acta histochem. (Jena) Suppl. **2** (im Druck).

Moore, S., and H. Stein: Photometrie ninhydrin method for use in the chromatography of amino acids. J. biol. Chem. **176**, 367 (1948).

Pflugk, A. v.: Neue Wege zur Erforschung der Lehre von der Akkommodation Albrecht. v. Graefes Arch. Ophthal. **128**, 179 (1932).

Probst, A., u. H. Hofmann: Elektronenmikroskopische Untersuchungen der Zonulafasern mit besonderer Berücksichtigung der Trypsinwirkung. Albrecht v. Graefes Arch. Ophthal. (im Druck).

Ratzenhofer, M., u. A. Propst: Zur Morphologie des Hyalins. Verh. Dtsch. Ges. Path. 37. Tagg 1953.

Ratzenhofer, M., u. E. Schauenstein: Zur Struktur von Präkollagen, Kollagen und Hyalin nebst Bemerkungen über die Hyalinentstehung in verschiedenen Organen und in Karzinomen. Verh. Dtsch. Ges. Path. 35. Tagg 1951.

Salmony, D.: Chymotrypsin and zonulolysis. Brit. J. Ophthal. **43**, 321 (1959).

Schmidt, W. J.: Die Doppelbrechung von Karyoplasma, Zytoplasma und Metaplasma. Berlin: Gebr. Borntraeger 1937.

Doz. Dr. H. Hofmann, Univ.-Augenklinik, Graz, Auenbruggerplatz 4 (Österreich)
Doz. Dr. F. Lembeck, Pharmakolog. Inst. der Univ., Graz (Österreich)

v. Graefes Archiv für Ophthalmologie 162, 120—123 (1960)

Aus dem Pharmakologischem Institut der Universität Graz (Vorstand: Prof. Dr. H. Häusler) und der Univ.-Augenklinik Graz (Vorstand: Prof. Dr. H. Hruby)

Versuche zur Hemmung der enzymatischen Zonulolyse

Von

F. Lembeck und H. Hofmann

Nach Anwendung der enzymatischen Zonulolyse wird die Enzymlösung schon bei der Entbindung der Linse weitgehend wieder entfernt, noch mehr durch eine eventuelle nachfolgende Spülung der Vorderkammer. Daher ist im allgemeinen eine Hemmung der Enzyme nach Beendigung der Staroperation praktisch überflüssig. Eigene Versuche, ob DFP, welches neben der Cholinesterase auch Trypsin und α-Chymotrypsin hemmt, durch Eintropfen in den Bindehautsack die schädigende Wirkung hoher Enzymkonzentrationen auf die Hornhaut zu unterdrücken vermag, verliefen negativ (Lembeck und Hofmann 1959). Auch Appelmans u. Mitarb. (1959) konnten keine sicher hemmende Wirkung von DFP feststellen.

Es kann jedoch einmal, z. B. bei jugendlichen Kataraktformen, notwendig sein, hohe Konzentrationen von Trypsin zur Zonulolyse zu verwenden. In solchen Fällen wäre es von Nutzen, einen experimentell geprüften Inaktivator zur Hand zu haben.

Zu diesem Zwecke haben wir von den wasserlöslichen Enzymhemmstoffen, den Kallikrein-Inaktivator (Trasylol)[1] und den kristallinischen Sojabohnen-Inhibitor[2] Novo ausgewählt und ihre Hemmwirkung auf zonulolytische Enzyme sowie ihre Verträglichkeit bei intraocularer Injektion untersucht.

Methodik

1. Prüfung der Wirksamkeit am isolierten Rinderauge. Zu den Versuchen wurde die in einer früheren Arbeit bereits beschriebene Apparatur verwendet (Hofmann und Lembeck). Die enzymatische Lösung der Linsen wurde mit einer Lösung von 0,5 mg/ml Trypsin herbeigeführt. Da das nachfolgende Auftropfen der Hemmstoffe diese Enzymlösung in einem unsicheren Maße verdünnt hätte, wurden je 6 Tropfen der Hemmstofflösungen 30 sec vor der Enzymwirkung aufgetropft. Sodann wurde die Zeit vom Aufbringen der Enzyme bis zur Ablösung der Linse gemessen. Als Kontrolle wurden statt der Hemmstoffe 6 Tropfen einer 0,9%igen Kochsalzlösung aufgetropft.

2. Verträglichkeit am Kaninchenauge. In je 6 Kaninchenaugen wurden nach Absaugen von 0,3—0,4 ml Kammerwasser 0,4 ml der Hemmstofflösungen injiziert. Die Augen wurden am 1. Tag mehrmals und in den folgenden 14 Tagen einmal täglich an der Spaltlampe untersucht.

[1] Von Farbenfabriken Bayer, Elberfeld, zur Verfügung gestellt.

[2] Von der Firma Novo, Kopenhagen, zur Verfügung gestellt.

3. Hemmung von Trypsin und α-Chymotrypsin am Kaninchenauge. Nachdem sich herausgestellt hatte, daß der Sojabohnen-Inhibitor gut vertragen wird, wurde an Kaninchenaugen die Vorderkammer punktiert, die Hornhauthinterwand an 5 Stellen verletzt und das Kammerwasser abpunktiert. Hierauf wurde die Vorderkammer von 7 Augen mit 0,1 ml Trypsin (4 mg/ml) und die Vorderkammer von weiteren 7 Augen mit 0,1 ml α-Chymotrypsin (2 mg/ml) aufgefüllt. Nach 1 min wurde schließlich 0,1 ml des Sojabohnen-Inhibitor (10 mg/ml) nachgespritzt.

Ergebnisse

1. Prüfung der Wirksamkeit am isolierten Rinderauge.

Tabelle

	Anzahl der Augen	Ablösungszeit in sec	p des Unterschiedes gegenüber der Kontrollgruppe (t-Test)
Kontrolle (0,9%ige NaCl-Lösung) . .	8	87 ± 6	
Kallikrein-Inaktivator	7	241 ± 152	$>0{,}02$
Sojabohnen-Inhibitor	8	476 ± 14	$>0{,}01$

Beide Hemmstoffe zeigten eine signifikante Verlängerung der Abreißzeit. Der Unterschied gegenüber der Kontrollgruppe ist tatsächlich noch größer als aus obiger Tabelle hervorgeht, da es in den Versuchen mit dem Kallikrein-Inaktivator einmal unter 8 Versuchen, in denen mit dem Sojabohnen-Inhibitor 5mal unter 7 Versuchen innerhalb von 480 sec noch nicht zum Abreißen der Zonulafasern gekommen war, für diese Fälle aber bei der *Berechnung* von Mittelwert, Streuung und Wahrscheinlichkeit des Unterschiedes (p) der Wert von 480 sec eingesetzt wurde.

2. Verträglichkeit am Kaninchenauge. Die Spaltlampenuntersuchung jener Tiere, die mit dem Kallikrein-Inaktivator behandelt worden waren, ergab bereits 1 Std nach der Injektion eine zarte diffuse Trübung und nach 24 Std eine Verdickung der stark getrübten Hornhaut auf das 2—3fache. Auch das Kammerwasser war trüb und die Iris hyperämisch. Diese Veränderungen blieben 14 Tage hindurch bestehen.

Die Augen, in die der Sojabohnen-Inhibitor injiziert worden war, zeigten selbst bei der hohen Konzentration von 10 mg/ml keine nennenswerten Reizerscheinungen.

3. Hemmung von Trypsin und α-Chymotrypsin am Kaninchenauge. Da in früheren Versuchen (Lembeck und Hofmann 1959) die Injektion von 4,0 mg/ml Trypsin oder 2,0 mg/ml α-Chymotrypsin in die Vorderkammer immer von schweren Schädigungen der an der Hinterwand verletzten Hornhaut gefolgt war, wurde geprüft, inwieweit diese Schädigungen durch nachträgliche Injektion des Sojabohnen-Inhibitor hintangehalten werden können. Die Zeit zwischen der Injektion des Enzyms und der des Hemmstoffes wurde auf 1 min festgelegt.

Bei der Zonulolyse am Menschen würde auch eine längere Verweildauer des Enzyms im Auge keine Rolle spielen, da eine Konzentration von 4 mg/ml Trypsin kaum einmal erforderlich sein dürfte.

Bei keinem unserer 7 mit Trypsin bzw. der 7 mit α-Chymotrypsin durchgeführten Versuche konnte eine Schädigung der Hornhaut beobachtet werden und auch bei der Kontrolle nach 24 Std wies kein Auge eine Hornhautveränderung auf, die nach der in unserer eingangs erwähnten Arbeit verwendeten Einteilung mehr als Grad „1" erreicht hätte.

Diskussion

Die beschriebenen Versuche ergaben, daß der Kallikrein-Inaktivator am isolierten Rinderauge zwar eine Hemmung der enzymatischen Zonulolyse bewirkt, am Kaninchenauge aber zu einer deutlichen Schädigung führt; er wurde daher für weitere Untersuchungen nicht mehr herangezogen. Der Sojabohnen-Inhibitor zeigte am Rinderauge eine bedeutend stärkere Enzymhemmung als der Kallikrein-Inaktivator und erwies sich außerdem in einer Konzentration von 10 mg/ml am Kaninchenauge als völlig unschädlich. Daher wurde geprüft, ob dieser Hemmstoff die Schädigungen der verletzten Hornhaut, die nach Injektion von Trypsin bzw. α-Chymotrypsin in die Vorderkammer beobachtet werden (Lembeck und Hofmann 1959), verhindern kann, wenn er 1 min nachher in die Vorderkammer injiziert wird. Tatsächlich konnte in sämtlichen Versuchen die sonst sicher eintretende Enzymschädigung der verletzten Hornhaut hintangehalten werden.

Die Hemmung der Enzyme nach Eintritt ihrer zonulolytischen Wirkung ist keineswegs als Routine-Verfahren nach jeder enzymatischen Zonulolyse erforderlich. Haben doch die bisherigen umfangreichen klinischen Erfahrungen vieler Operateure gezeigt, daß das nachfolgende Spülen allein schon ein ausreichender Schutz gegen Nebenwirkungen der in den erforderlichen Konzentrationen injizierten Enzyme darstellt. Bei der Anwendung von Trypsin 1:10000 an Stelle von α-Chymotrypsin 1:5000 kann auch die Spülung ohne Bedenken unterlassen werden.

Während aber die Anwendung hoher Enzymkonzentrationen in besonders gelagerten Fällen bisher als bedenklich gelten mußte, liefern die vorliegenden Versuche die experimentelle Grundlage für die klinische Anwendung eines Hemmstoffes, der nach Eintritt der Zonulolyse jede weitere Nebenwirkung des Enzyms unterbinden kann.

Zusammenfassung

1. Am isolierten Rinderauge zeigt der Kallikrein-Inaktivator eine geringe, der Sojabohnen-Inhibitor eine starke Hemmung der zonulolytischen Wirkung von Trypsin.

2. Bei der Injektion in die Vorderkammer des Kaninchenauges wird der Sojabohnen-Inhibitor reizlos vertragen, während der Kallikrein-Inaktivator zu Schädigungen führt.

3. Wird der Sojabohnen-Inhibitor 1 min nach Injektion einer die verletzte Hornhaut schädigenden Menge von Trypsin bzw. α-Chymotrypsin in die Vorderkammer des Kaninchenauges injiziert, können Enzymschädigungen verhindert werden.

4. Die vorliegenden Versuche liefern die experimentelle Grundlage für die Hemmung der Enzymwirkung, die nach Anwendung hoher Konzentrationen zur Zonulolyse am menschlichen Auge in besonderen Fällen erforderlich sein kann.

Literatur

Appelmans M. Michiels, J., P. de Backer et R. Alaerts: Action de l'alpha-chymotrypsine sur la cornee du lapin. Bull. Soc. belge Ophtal. **120**, 543—570 (1958).

Hofmann, H., u. F. Lembeck: Vergleiche der zonulolytischen Wirkung von α-Chymotrypsin und Trypsin. Klin. Mbl. Augenheilk. **134**, 316—322 (1959).

Lembeck, F., u. H. Hofmann: Weitere Untersuchungen zur enzymatischen Zonulolyse. Klin. Mbl. Augenheilk. **135**, 232—240 (1959).

Doz. Dr. F. Lembeck,
Pharmakolog. Institut der Universität, Graz (Österreich)
Doz. Dr. H. Hofmann,
Universitäts-Augenklinik, Graz, Auenbruggerplatz 4 (Österreich)

v. Graefes Archiv für Ophthalmologie 162, 124—132 (1960)

Aus der Universitäts-Augenklinik Debrecen, Ungarn (Vorstand: Prof. Dr. A. Kettesy)

Zur Verwendbarkeit der Elektroretinographie bei der Operation der Netzhautablösung

Von

L. Molnár

Der Operationserfolg der Ablatio retinae hängt bekanntlich davon ab, ob man das Loch bzw. alle Löcher findet und trifft.

Die Aussichten sind schlechter, wenn man sich infolge Trübungen in den brechenden Medien nicht gut orientieren kann. Daher war und ist man bestrebt, außer dem Augenspiegel auch andere Mittel zu finden, die bei trüben Medien das Erkennen der Netzhautablösung und die prognostische Beurteilung ermöglichen. Eine solche Methode ist die Untersuchung des Gesichtsfeldes mit weißem bzw. farbigem Licht. Nach Traquair kommt in der Beurteilung der Funktion der abgelösten Netzhaut und in der Beurteilung der Heilung nach der Operation dem Gesichtsfeld entscheidende Bedeutung zu. Ein weiteres Mittel wäre das von Oksala und Antti nach dem Prinzip der akustischen Strahlung konstruierte Instrument, mit welchem auf Grund der gegenseitigen Entfernung der beiden Echogramme (Sklera und abgelöste Netzhaut) die Diastase festgestellt werden kann. Das Instrument eignet sich auch zu differentialdiagnostischen Zwecken. Eine weitere Möglichkeit wäre das Elektroretinograph. Hierüber ist die erste Mitteilung von Karpe und Rendahl bereits in 1952 erschienen; dieser folgte bald die Publikation von François und de Rouck. 1957 konnte Rendahl bereits über 250, binnen 12 Jahren operierten Fällen von Netzhautablösung berichten. Mit etwa gleichen Zielsetzungen haben wir einen Elektroretinographen vom Typus *Mingograph 12* verwendet. Im folgenden möchten wir über unsere diesbezüglichen Erfahrungen berichten.

Es unterliegt gar keinem Zweifel, daß die Diagnose der Ablatio bei undurchsichtigen Medien lediglich aus der Höhe der b-Welle nicht gestellt werden kann; dennoch läßt sich diese, neben anderen objektiven Befunden, zu deren Stützung heranziehen. Nach unserer Beobachtung besteht bei Katarakten (ausgenommen die diabetische) und Glaskörpertrübungen gegen den normalen Durchschnittswert (0.36 mV) ein Unterschied von nur 0,01—0,05 mV, wogegen er bei Ablatio 0,14—0,20 mV beträgt, was vielfach wertvolle Hilfe bedeutet (vgl. Tabelle 1). Daneben halten wir den Vergleich mit dem intakten Auge für wesentlich, obwohl laut Tabelle 1 nur ein Unterschied von 0,02, bei Myopen von 0,03 bis 0,09 mV gefunden wird. Bekanntermaßen gibt die b-Welle über die Reaktion und Funktionstüchtigkeit der gesamten Netzhaut Auskunft.

Daraus kann man schließen, daß, wenn an dem einen Auge die Netzhautablösung nicht traumatisch entstanden ist (mitunter sogar bei traumatischen), auch die andere Retina nicht intakt ist. Dafür spricht der Befund, daß die b-Welle bei Myopen mit intakten Augen um 0,06 mV unterhalb des normalen Durchschnittwertes liegt; wenn hingegen einseitig Ablatio besteht, ist der Unterschied am nicht befallenen Auge 0,09 mV. Wir sehen aber auch bei Katarakta diabetica, sowie bei anderen Netzhautkrankheiten, daß bei niedriger b-Welle an dem einen Auge, am anderen, scheinbar gesunden Auge mit guter Sehschärfe ebenfalls niedrige ERG-Werte festzustellen sind. Wenn dies bei verschiedenen Erkrankungen der Netzhaut so ist, warum sollte bei Ablatio nicht das gleiche Verhalten vorgefunden werden, wo es sich doch um eine primäre konstitutionelle Veränderung handelt? Diesem Befund kommt in der Prophylaxe der Ablösung Bedeutung zu; zumindest wird die Aufmerksamkeit auf die Notwendigkeit der fortlaufenden Kontrolle gelenkt.

Tabelle 1

	Gesund				Ablösung		Kat. juv. et senilis	Kat. diabetica	Glaskörperblutung
	beide Augen		ein Auge		ein Auge				
	Emmetropie oder Hypermetropie	Myopie	Emmetropie oder Hypermetropie	Myopie	Emmetropie oder Hypermetropie	Myopie			
Die Höhe der durchschnittlichen b-Welle in mV	0,36	0,30	0,34	0,27	0,18	0,16	0,31	0,25	0,35
Unterschied.	—	0,06	0,02	0,03 bis 0,09	0,18	0,14 bis 0,20	0,05	0,11	0,01

Das frühe Erkennen der Ablatio ist indessen von entscheidender Wichtigkeit, da der Operationserfolg auch vom Zeitpunkt des Eingriffes abhängt, worauf wir noch zurückkommen werden. Bei Netzhautablösung muß man sich also auch dem zweiten Auge mit entsprechender Sorgfalt zuwenden. Csapody geht darüber insofern hinaus, als er betont, daß die *Mouches volantes*, das Aufblitzen in den Augen, das Flimmern, die Aufmerksamkeit auf feine, kaum bemerkbare Blutungen, eventuell beginnende Netzhautablösung lenken können. Bei negativem Befund schafft das Ergebnis der Elektroretinographie in der einen oder anderen Richtung Klarheit. Die Wichtigkeit dieser Prophylaxe zeigt sich in den Fällen Nr. 20 und 21 der Tabelle 2.

Tabelle 2

Nr.	Name und Alter	Ablösung		Vorherige Eingriffe	Visus vor der Operation		b-Potential vor der Operation		Art des Eingriffes	Visus nach der Operation		b-Potential nach der Operation	
		Ursache	Zeit		re.	li.	re.	li.		re.	li.	re.	li.
1	Fr. NS., 77 Jahre	unbekannt	14 Tage	—	0,6	Fingerzeigen	0,32	0,21	nach Kettesy	0,6	0,15	0,33	0,30
2	J. M., 31 Jahre	Myopie	28 Tage	—	c. c. 0,6	Fingerzeigen	0,27	0,15	nach Larsson	0,6	0,1	0,27	0,26
3	Gy. A., 49 Jahre	Myopie	1,5 Jahr	—	Lichtschein	c. c. 0,7	0,05	0,30	ohne Operation			-	-
4	K. J., 27 Jahre	Trauma (stumpf)	5 Tage	—	Hdbw.	1,0	0,16	0,35	nach Kettesy	0,9	1,0	0,32	0,34
5	J. J., 15 Jahre	Coats syndr.	4 Monate	—	c. c. 1,0	kein Lichtschein	0,31	fehlt	Enucleation	1,0	-	-	—
6	K. F., 28 Jahre	Trauma (perf.)	1 Jahr	2	1,0	Hdbw.	0,34	0,12	nach Kettesy	1,0	0,01	0,34	0,09
7	Fr. SA., 37 Jahre	Myopie	2 Jahre	—	c. c. 0,3	Lichtschein ?	0,25	0,03	ohne Operation			-	-
8	L. P., 24 Jahre	Myopie	1 Jahr	1	c. c. 0,3	Hdbw.	0,28	0,07	nach Kettesy	0,3	Hdbw.	0,27	0,07
9 10	Frau Sz. S., 74 Jahre	Aphakie	1,5 Jahr	—	Fingerzeigen	Lichtschein ?	0,06	fehlt	Reductio bbi. o. u.	0,01	Licht-schein ?	0,07	0,04
11	K. J., 52 Jahre	Tumor	—	—	1,0	kein Lichtschein	0,33	fehlt	Enucleation	-	-	-	-
12 13	Frau P. J., 63 Jahre	Aphakie	3,5 Jahr	—	kein Lichtschein	Hdbw.	fehlt	0,05	Reductio bbi. o. s.	kein Licht-schein	0,01	fehlt	0,05

14	F. M., 63 Jahre	Trauma (stumpf)	3 Monate	1	0,01	0,02 (mac. deg.)	0,05	0,05	nach KETTESY o. d.	0,01	0,02	0,04	0,05
15	D. J., 33 Jahre	Trauma (stumpf)	1 Monat		Hdbw.	1,0	0,13	0,31	nach KETTESY	0,04	1,0	0,15	0,32
16	Fr. GK., 62 Jahre	Myopie	14 Tage	—	c. c. 0,9	Fingerzeigen	0,29	0,18	nach KETTESY	0,9	0,3	0,29	0,26
17	B. J., 49 Jahre	Hyalitis	1 Jahr	—	c. c. 0,6	Hdbw.	0,36	0,12	nach KETTESY	0,6	0,01	0,36	0,13
18	Zs. B., 52 Jahre	Myopie	1 Monat	–	Fingerzeigen (kat. inc.)	Fingerzeigen (k. progr.)	0,08	0,27	nach KETTESY o. d.	0,02	St. i.	0,11	0,27
19	B. P., 46 Jahre	Trauma (stumpf)	5 Tage	—	0,1	0,9	0,21	0,38	nach LARSSON	0,3	0,9	0,28	0,38
20	Frau B. L.,	unbekannt	13 Tage	-	0,6	Hdbw.	0,22	0,19	nach KETTESY o. s.	1,0	0,9	0,35	0,31
21	28 Jahre								nach LARSSON o. d.				
22	Fr. NS., 74 Jahre	Myopie	10 Tage	-	Hdbw.	c. c. 0,35	0,15	0,31	nach KETTESY	0,04	0,35	0,19	0,31
23	O. J.,	Aphakie	4 Jahre	1	Lichtschein	0,06	0,03	0,08	ohne Operation	-	-	-	—
24	59 Jahre												
25	O. L.,	Aphakie	5 Jahre	3	kein Lichtschein	Fingerzeigen	fehlt	0,13	Sclerot. post., o. s.	St. i.	0,04	fehlt	0,17
26	31 Jahre		1 Jahr	2									
27	A. B., 19 Jahre	Trauma (stumpf)	1 Jahr	—	1,0	Lichtschein ?	0,32	0,07	ohne Operation	—	—		
28	Fr. BJ., 45 Jahre	Myopie	21 Tage	–	Hdbw.	c. c. 0,3	0,18	0,29	nach KETTESY	0,2	0,3	0,25	0,28
29	G. J., 27 Jahre	Trauma (perf.)	2 Jahre	—	Lichtschein ?	1,0	fehlt	0,33	ohne Operation	—	—	—	-
30	N. J., 22 Jahre	(perf.) Trauma	1 Tag		Fingerzeigen	1,0			Sutura sclerae	St. i.	1,0	0,08	0,35

Tabelle 2 (Fortsetzung)

Nr.	Name und Alter	Ablösung		Vorherige Eingriffe	Visus vor der Operation		b-Potential vor der Operation		Art des Eingriffes	Visus nach der Operation		b-Potential nach der Operation	
		Ursache	Zeit		re.	li.	re.	li.		re.	li.	re.	li.
31	N. E., 19 Jahre	Myopie	3 Jahre	3	Lichtschein ?	1,0	fehlt	0,26	ohne Operation	—	—	—	
32	Sz. J., 29 Jahre	Trauma (perf.)	1 Tag	—	0,01	1,0	—	—	Sutura et Pergament.	0,3	1,0	0,27	0,34
33	Fr. RGy., 29 Jahre	Entzündung (Tbc ?)	28 Tage	—	0,01	1,0	0,17	0,29	nach Kettesy	0,4	1,0	0,25	0,29
34	Fr. BS., 38 Jahre	Myopie	21 Tage	—	Hdbw.	c. c. 0,5	0,18	0,26	nach Kettesy	0,4	0,5	0,24	0,26
35	Frau N. J.,	Aphakie	1 Jahr	1	kein Lichtschein	Lichtschein	fehlt	0,11	Reductio bbi. o. s.	St. i.	0,02	fehlt	0,13
36	67 Jahre												
37	P. S., 43 Jahre	Entzündung Tbc ?)	35 Tage	—	0,06	1,0	0,19	0,34	nach Kettesy	0,2	1,0	0,27	0,34
38	F. J., 55 Jahre	Myopie	21 Tage	-	c. c. 1,0	Fingerzeigen	0,26	0,16	nach Kettesy	1,0	0,4	0,27	0,20
39	K. S., 39 Jahre	Trauma (perf.)	1 Tag	—	1,0	Fingerzeigen	—	-	Sutura et Pergament.	1,0	0,4	0,38	0,31
40	Fr. DG., 53 Jahre	unbekannt	90 Tage	—	Lichtschein	c. c. 0.4	0,08	0,32	nach Larsson	Hdbw.	0,4	0,09	0,33
41	M. E., 30 Jahre	Myopie	45 Tage	—	Hdbw.	0,8	0,18	0,27	nach Larsson	0,15	0,8	0,25	0,27
42	B. L., 52 Jahre	Myopie	28 Tage	-	c. c. 0,6	0,01	0,28	0,15	nach Kettesy	0,6	0,15	0,28	0,25
43	K. B., 21 Jahre	Trauma (perf.)	1 Tag	—	Hdbw.	1,0		—	Sutura et Pergament.	0,25	1,0	0,26	0,33
44	NGy., 49 Jahre	Trauma (stumpf)	$^1/_2$ Jahr	—	Fingerzeigen	c. c.	0,15	0,31	nach Kettesy	St. i.	1,0	0,14	0,31

B. L., 28jährige Frau. Aufnahmezustand: Visus rechts 0,6; links Hbw. Fundus rechts intakt, links in der Äquatorgegend im oberen und unteren äußeren Quadranten Ablatio; maximale Diastase + 10,0 D. Ätiologie unbekannt. Mit Lochbrille Bettruhe. Riß wurde nicht gefunden. Die Höhe der b-Welle beträgt am rechten Auge 0,22, am linken 0,19 mV. Operation am 13. Tag nach Kettesys Verfahren. Die Retina hat sich zurückgelegt. Visus erreichte 0,9. 4 Wochen nach dem Eingriff war die Höhe der b-Welle links 0,31 mV, am für gesund gehaltenen rechten Auge blieb sie indessen nach wie vor niedrig (0,21 mV). Wegen dieses niedrigen b-Potentials wurde die Patientin unter ständiger Kontrolle gehalten. Nach 2 Monaten entstand in der Äquatorialgegend des rechten Auges unten Ablatio mit + 4,0 D Diastase. Operation nach Larsson; die Netzhaut hat sich angelegt. Visus 1,0. 4 Wochen nach dem Eingriff betrug die Höhe der b-Welle 0,35 mV.

Tabelle 3

Ursache der Ablösung	Anzahl	Prozent	Anzahl der Eingriffe	Nichtoperiert	Mit Erfolg				Ohne Erfolg			
					b-Potential vor der Operation	Anzahl	Prozent	b-Potential nach der Operation	b-Potential vor der Operation	Anzahl	Prozent	b-Potential nach der Operation
Traumatische Ablösung	12	28,2	10	2	0,20	5	50	0,30	0,11	5	50	0,10
Myopie	13	30,2	10	3	0,17	7	70	0,24	0,08	3	30	0,09
Aphakie, meist mit M.	10	20,8	5	5	0,11	2	40	0,15	0,07	3	60	0,08
Coats syndr.	1	2,3	1	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Tumor	1	2,3	1	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Entzündung (Tbc?) .	2	4,6	2	—	0,18	2	100	0,26	—	—	—	—
Hyalitis	1	2,3	1	—	—	—	—	—	0,12	1	100	0,12
Unbekannt	4	9,3	4	—	0,20	3	75	0,30	0,08	1	25	0,09
Mittlerer Durchschnitt	—	—	77%	23%	0,17	19	60	0,25	0,09	13	40	0,10

Im vergangenen Jahr haben wir in allen Fällen von Netzhautablösung die ERG-Untersuchung durchgeführt (44 Fälle, vgl. Tabelle 2). Da in 2 Fällen keine Lichtempfindung bestand, wurde der Bulbus enukleiert; erst durch die patho-histologische Untersuchung wurde die Diagnose geklärt; die Ursache der Ablösung war einmal Geschwulst, einmal Coatssches Syndrom. Bei 77% der verbliebenen 42 Fälle sind wir operativ vorgegangen. Ausdehnung und Lokalisation der Ablösung wiesen keine Konkordanz mit den b-Potentialen auf.

In Tabelle 3 zeigen wir nach der Ätiologie geordnet die Zahl der erfolgreichen bzw. erfolglosen Eingriffe, sowie die durchschnittlichen Höhen der b-Wellen. Nach unseren Ergebnissen kann Erfolg nur bis zu 0,17 mV erhofft werden. Eine Ausnahme bildet die Ablösung im aphakischen Auge, in welchem der Durchschnitt 0,11 mV beträgt; ein Erfolg wurde allerdings nur in 40% erzielt, wobei wir die Verbesserung des Visus um

einige Hundertstel bereits als Erfolg betrachten. Bei Potentialen unter 0,1 mV sind die Operationsaussichten schlecht, obwohl wir manchmal auch in derartigen Fällen operierten.

Aus Tabelle 3 kann die weitere Anwendungsmöglichkeit der ERG abgelesen werden. Bei erfolgreicher Operation beträgt der Unterschied der prä- und postoperativen b-Wellenhöhen beinahe 0,1 mV, bei erfolglosen Eingriffen nur 0,01 mV. Dieser Unterschied eignet sich gut zur Beurteilung, ob sich die Retina zurückgelegt hat. Dafür spricht auch Fall Nr. 22 in Tabelle 2: bei Frau N. S. betrug der Unterschied nur 0,04 mV, die Retina hat sich nicht voll zurückgelegt, weshalb später ein

Tabelle 4

	Woche				Die Höhe der b-Welle	Prozent	Monat					Die Höhe der b-Welle	Prozent	Jahr				Die Höhe der b-Welle	Prozent
	1	2	3	4			2	3	4	5	6			1	2	3	3,5		
Erfolgreiche Eingriffe	6	4	3	3	0,20 mV	84	1				1	0,16 mV	40	1				0,15 mV	12
Erfolglose Eingriffe	1			2	0,12 mV	16		2			1	0,10 mV	60	4	1		2	0,07 mV	88

neuer operativer Eingriff notwendig wurde. Ebenso Fall Nr. 41: bei dem Pat. M. E. war zwischen dem prä- und postoperativen Potential kaum Unterschied festzustellen. Auch in diesem Falle hat sich die Netzhaut erst nach einer zweiten Operation zurückgelegt, was sich auch in einem Potentialunterschied von 0,07 mV manifestiert hat.

Die Bedeutung des Zeitpunktes geht deutlich aus Tabelle 4 hervor. In den ersten 4 Wochen sind die Eingriffe zu 84% erfolgreich. Bei späteren Eingriffen nimmt der Prozentsatz stufenweise ab. Dieser Zusammenhang kommt auch im Verhalten der b-Welle zum Ausdruck.

Aus den Daten der Tabelle 5 wollen wir hervorheben, daß die Zahl der traumatisch bedingten Ablösungen von Jahr zu Jahr ansteigt. In unserem Krankengut sind traumatische Ablösungen zu 31,2% vertreten. An dieser Stelle möchten wir darauf hinweisen, daß bei perforierenden Verletzungen nicht ausreicht, die Sklera zu vernähen; um die Sutur herum muß man pergamentieren, um einer späteren Netzhautablösung vorzubeugen. Ein Beweis dafür ist Pat. Nr. 30 aus Tabelle 2; wir haben die 9 mm lange Wunde nur mit Biosutur genäht. Nach der Operation haben wir an der Verletzungstelle einen langen blutigen Streifen gesehen; der Patient hatte noch etwas Sehvermögen. Nach 2 Tagen ist totale

Netzhautablösung entstanden. Im Gegensatz hierzu erfolgte bei den Pat. Nr. 32, 39 und 43 mit Pergamentisierung im Anschluß an die Sutur endgültige Heilung mit gutem Ergebnis, wofür auch die Höhe der b-Potentiale spricht.

Tabelle 5

	Jahr				
	1955	1956	1957	1958	1959
Anzahl der Eingriffe gegen Netzhautablösung	29	26	28	31	32
Relative Prozentzahl gegenüber aller Eingriffe	1,8	1,5	1,7	2,05	2,3
Davon durch Trauma verursachte Ablösung in Prozent	15,3	16,7	21,6	25,3	31,2

Die Ergebnisse überblickend, können wir feststellen, daß unsere Ergebnisse mit den in der Literatur bekanntgegebenen nicht voll übereinstimmen. Die Höhe der b-Welle hängt weitgehend vom Lichtreiz, von der Lichtapplikation, der Lagerung der Elektroden, vor allem aber vom Verhalten des Patienten ab. Mit Rücksicht hierauf wurde von Jacobson und Gestring die Standardisierung der klinischen ERG-Geräte angebahnt. Mit ihnen einstimmig halten wir die ERG-Untersuchung nicht nur im Zusammenhang mit der Netzhautablösung, sondern auch bei anderen Erkrankungen für notwendig und wichtig, da sie in differentialdiagnostischer und prophylaktischer Hinsicht verwertet werden kann.

Zusammenfassung

An Hand von 44 Fällen von Netzhautablösung wird die Verwertbarkeit der b-Welle des Elektroretinogramms in Zusammenhang mit der operativen Therapie besprochen. Aus der Höhe des b-Potential lassen sich Schlüsse ziehen:

1. Zur Stützung der Diagnose der Netzhautablösung bei trüben brechenden Medien.

2. In Vergleich mit dem intakten Auge, ferner bei Mouches volantes, Aufblitzen, Flimmern zur Prophylaxe.

3. Zwecks Operationsprognostik.

4. Zur Feststellung des Erfolges aus dem Vergleich der b-Welle vor und nach der Operation.

Literatur

Csapody, I.: Preventive Eingriffe an der Netzhaut. Szemészet 88, 68—72 (1951).

Francois, J., et A. de Rouck: L'electroretinographie dans la myopie et les decollements myopigenes de la retine. Acta ophthal. (Kbh.) **33**, 131 –155 (1955).

Jacobson, J. H., and G. F. Gestring: A contribution toward the standardisation of clinical electroretinographic equipment. Amer. J. ophthal. **48**, 517—528 (1959).

Karpe, G., et I. Rendahl: The electroretinogram in detachment of the retina. Acta ophthal. (Kbh.) **30**, 303—316 (1957).

Kreiker, A., u. L. Blaskovics: Eingriffe am Auge, bearbeitet von A. Kettesy. Stuttgart: Ferdinand Enke 1959.

Ludvig, I., u. B. Németh: Die Auswertung der Gesichtsfelduntersuchungen an operativen Fällen der Netzhautablösung. Szemészet **88**, 95—98 (1951).

Oksala, A., and L. Antti: Use of the echogram in the location and diagnosis of intraocular foreign bodies. Brit. J. Ophthal. **43**, 744—752 (1959).

Oláh, I.: Die Grundlagen der Elektroretinographie und deren klinische Anwendung. Szemészet **92**, 176—183 (1955).

Rendahl, I.: Das Elektroretinogramm bei Ablatio retinae. Elektroretinographie Hamburger Symposium 1956. Bibl. ophthal. (Basel) **48**, 190—195 (1957).

Traquair, H.M.: By G. I. Scott Clinical Perimetry. London: Henry Kimpton 1957.

Dr. L. Molnár, Universitäts-Augenklinik, Debrecen 12, Ungarn

v. Graefes Archiv für Ophthalmologie 162, 133—136 (1960)

Aus der Universitäts-Augenklinik Bonn und dem Institut für experimentelle Ophthalmologie, Bonn (Direktor: Prof. Dr. H. K. Müller)

Methodik zur Untersuchung des menschlichen Kammerwassers auf den Gehalt an Butazolidin nach peroraler Gabe*

Von

O. Hockwin und E. Weigelin

Mit 2 Textabbildungen

P. Péne hat 1955 die Wirksamkeit von Butazolidin (Phenylbutazon) bei verschiedenen ophthalmologischen Indikationen beschrieben. N. Yourisch u. Mitarbeiter fanden, daß intramuskuläre Gaben von Butazolidin den durch Glycerin-Injektion in die Vorderkammer von Kaninchenaugen hervorgerufenen entzündlichen Prozeß (Iritis) zu blockieren vermögen, „obwohl das Butazolidin nicht in das Kammerwasser übertritt".

Obschon mehrere Arbeiten experimenteller Art über die Butazolidin-Wirkung auf Augengewebe (Köhler, Kleifeld, Meyer-Schwickerath, Münich[1]) berichten, so konnte lange Zeit kein Butazolidin im Kammerwasser (Untersuchungen an Kaninchenaugen) nachgewiesen werden. Erst Münich[2] gelang der Nachweis, daß bei subconjunctivaler Applikation von Butazolidin bei Erkrankungen von Regenbogenhaut und Ciliarkörper eine merkliche Anreicherung im menschlichen Kammerwasser vorhanden ist.

Methoden

Die Bestimmung des Butazolidins im Plasma erfolgte nach den Angaben von Burns et al. Zur Untersuchung des Kammerwassers wurde die dort angegebene Arbeitsvorschrift wie folgt variiert:

Zu 0,15—0,2 ml Kammerwasser wurden in einem 25 ml fassenden Erlenmeyerkolben 0,5 ml 3 n-HCl gegeben und mit 5 ml gereinigtem Heptan überschichtet. Nach 30 min langem Schütteln auf einer Schüttelapparatur wurden 4,5 ml der Heptanphase abpipettiert und mit 3,5 ml 2,5 n-NaOH versetzt und erneut 5 min lang geschüttelt. Die wäßrige alkalische Phase wird zur spektrophotometrischen Untersuchung vorgelegt. Die Auswertung der Meßergebnisse erfolgt gegen eine Eichkurve (s. Abb. 1). Bei unserer Untersuchung hat es sich gezeigt, daß die Aufnahme eines Spektrums (235—310 mμ) notwendig ist, da die alleinige Messung der UV-Absorption bei 265 mμ durch andere Substanzen einen zu hohen Gehalt an Butazolidin vortäuschen kann (s. Abb. 2). Zur Kontrolle empfiehlt sich die Anwendung der Zusatzmethode, wobei bekannte Mengen Butazolidin der zu untersuchenden Probe zugegeben und wie oben beschrieben aufgearbeitet werden.

Zur Untersuchung gelangte Plasma und Kammerwasser von Patienten, bei denen ein intraocularer Eingriff erforderlich war. Die Punktion der Vorderkammer wurde in der bei Kleifeld und Neumann beschriebenen Weise ausgeführt.

* Wir danken der Firma J. R. Geigy AG, Basel, Pharma-Herstellung und Vertrieb für Deutschland: Dr. Karl Thomae GmbH., Biberach an der Riss, für die gewährte Unterstützung. Frl. E. Noll gab technische Assistenz.

Ergebnisse

Plasma und Kammerwasser *ohne* vorherige Verabreichung von Butazolidin zeigen die in Abb. 2 dargestellten Absorptionskurven. Die Plasmakurve besitzt bei 280 mμ ein Absorptionsmaximum. Die Absorptionskurve des Kammerwassers gibt keinen Anhalt für das Vorliegen eines Absorptionsmaximum. Bei Zusatz von Butazolidin wird das Absorptionsmaximum im Plasma zu kürzeren Wellenlängen verschoben. Bringt man davon nun den Plasma-Leerwert in Abzug, so ist die resultierende Kurve mit der Absorptionskurve reiner Butazolidin-Lösungen identisch, das Maximum der Absorption liegt bei 265 mμ (Abb. 2). Butazolidin wurde 4 Std vor der Punktion (1,2 bzw. 4 Dragées zu je 0,2 g) peroral verabreicht. Vorher wurde den Patienten Blut zur Leerwertbestimmung abgenommen. In der Tabelle sind die Ergebnisse unserer Untersuchungen zusammengestellt. Die Auswertung ergibt bei einem mittleren Gehalt von 3,29 mg Butazolidin/100 ml Plasma (Mittelwert aus 15 Fällen, $\sigma = \pm 0{,}36$) einen Gehalt an Butazolidin im Kammerwasser von 0,82 mg/100 ml (Mittelwert aus 15 Fällen, $\sigma = \pm 0{,}31$).

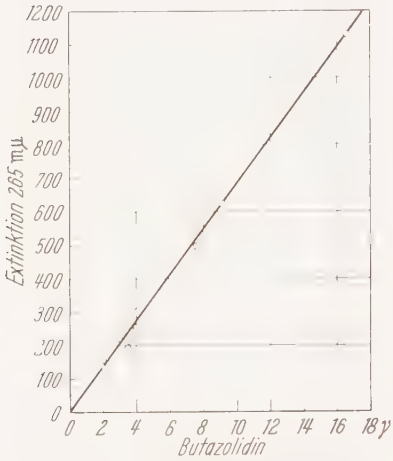


Abb. 1. Abhängigkeit der Extinktion bei 265 mμ von der Konzentration an Butazolidin

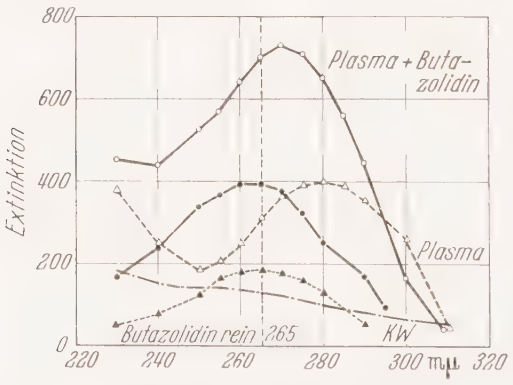


Abb. 2. UV-Absorptionskurven verschiedener Untersuchungsproben. —·— Kammerwasser; △---△ Plasma; ▲---▲ Butazolidin, rein; ○—○ Plasma u. Butazolidin; ●—● (Plasma + Butazolidin) — Plasma

Bei den meisten der untersuchten Fälle lag keine Indikation zur Verabreichung von Butazolidin vor. Die relativ große Schwankung der Ergebnisse dürfte durch die kleine Fallzahl zu erklären sein (Tabelle). Die vorliegenden Befunde lassen, wie die beiden Versuche bei Iridocyclitis zeigen, die Annahme zu, daß bei entzündlichen Prozessen der Butazolidingehalt des Kammerwassers wesentlich höher ist.

Möglicherweise beeinflußt aber auch das Lebensalter des Patienten das Butazolidin-Konzentrationsverhältnis Kammerwasser : Plasma. Diese Probleme sollen durch weitere Untersuchungen geklärt werden.

Tabelle

Name	Alter Jahre	Diagnose	Anzahl der Dragées Butazolidin	Zeitpunkt der Entnahme nach Verabreichung Std	Gehalt an Butazolidin in mg/100 ml	
					Plasma	Kammerwasser
Gi	35	Prellungs-Verletzung	2	$4^1/_2$	0,61	2,15
Oe	75	Keratitis	2	$5^1/_2$	3,56	nicht nachgewiesen
Ke	38	Blutung Glaskörper	2	$5^1/_2$	5,16	0
Ke		Blutung Glaskörper	2	4	4,72	0
Hä	62	Cataract	2	$4^1/_2$	3,00	0,78
He	16	Nachstar	2	$4^1/_2$	2,67	1,93
Ed	76	Cataract + Glaukom	2	$2^1/_2$	3,00	0,55
Ro	34	Ablatio	2	4	2,33	0,75
Ro		Ablatio	6	4	13,60	0,75
Ro		Ablatio	ohne	—	0,66	0,00
Ro		Ablatio	ohne	—	0,00	0,00
Ro		Ablatio	10	4	12,00	0,54
Re	61	Cataract	2	4	5,06	1,87
Al	59	Cataract	2	4	3,09	0,87
			2	4	1,60	0,67
Le	23	Iridocyclitis	2	4	7,50	4,66
			2	4	2,16	3,00
Ka	59	chronische Iridocyclitis	2	4	3,40	2,08

Zusammenfassung

Im Kammerwasser menschlicher Augen wird nach peroraler Verabreichung Butazolidin nachgewiesen. Bei einem mittleren Plasmagehalt von 3,29 ($\pm$0,36) mg/100 ml beträgt dieser 0,82 ($\pm$0,31) mg/100 ml. Es ist wahrscheinlich, daß die Butazolidin-Konzentration bei entzündlichen intraocularen Prozessen erhöht ist, möglicherweise beeinflußt das Lebensalter den Butazolidin-Konzentrationsgradienten zwischen Plasma und Kammerwasser.

Literatur

Burns, I. I., R. K. Rose, Th. Chenkin, A. Goldmann, A. Schulert and B. B. Brodie: The physiological disposition of phenylbutazone (Butazolidin) in man and a method for its estimation in biological material. J. Pharmacol. exp. Ther. **109**, 346—357 (1953).

Kleifeld, O., u. O. Hockwin: Die Wirkung von Dinitrophenol, Äthylendiamintetraessigsäure, Diamox und Butazolidin auf Stoffwechselabläufe der Linse. Albrecht v. Graefes Arch. Ophthal. **158**, 54—63 (1956).

Kleifeld, O., u. H. G. Neumann: Der Sauerstoffgehalt des menschlichen Kammerwassers. Klin. Mbl. Augenheilk. **135**, 224—262 (1959).

Köhler, V.: Beeinflussung der ^{32}P-Aufnahme der überlebenden Hornhaut durch Butazolidin. Ärztl. Forsch. **60**, 346—348 (1955).

Meyer-Schwickerath, G., E. Grüterich u. P. Niesel: Die Wirkung von Butazolidin auf experimentelle Entzündungen am Augenhintergrund. Klin. Mbl. Augenheilk. **129**, 358 (1956).

Münich, W.: 1. Die Beeinflussung säurelöslicher Phosphorverbindungen, insbesondere von Adenosintriphosphat und Adenosindiphosphat in den Hornhautgeweben durch 3,5-Dioxo-1,2-diphenyl-4-n-butyl-pyrazolidin. Arzneimittel-Forsch. **6**, 729 (1956).

Münich, W.: 2. Untersuchungen zur Frage des Übertritts von 3,5-dioxo-1,2-diphenyl-4-n-butyl-pyrazolidin (Butazolidin) in das menschliche Kammerwasser. Albrecht v. Graefes Arch. Ophthal. **160**, 181 (1958).

Pène, P.: La phénylbutazone en ophthalmologie. Diss. Toulouse 1955.

Yourish, N., B. Paton, B. B. Brodie and I. I. Burns: Effect of phenylbutazone (Butazolidin) on experimentally induced ocular inflammation. Arch. Ophthal. (Chicago) **53**, 264 (1955).

Anschrift der Verfasser: Universitäts-Augenklinik, Bonn-Venusberg

v. Graefes Archiv für Ophthalmologie 162, 137—165 (1960)

Aus der Universitäts-Augenklinik Kiel (Direktor: Prof. Dr. H. Pau)

Klinisch und elektro-okulographisch gewonnene Gesichtspunkte für die Beurteilung von Blicklähmung und Nystagmus*

Von

H. F. Piper und G. Holland

Mit 11 Textabbildungen

Die Augenbeweglichkeitsstörungen sind von einer *scheinbar* verwirrenden Mannigfaltigkeit. Zwar lassen sich klinisch die Abweichungen vom Normalen meist unschwer bestimmen; die Gruppierung der einzelnen Ausfälle wird aber für zufällig gehalten, soweit sie sich nicht mit unseren Kenntnissen von den anatomischen Beziehungen der Augenmuskeln, -nerven und den zentralnervösen Strukturen unmittelbar erklären läßt. Oft wird das krankhafte Syndrom aber verständlich, wenn in ihm eine bestimmte Einengung der Umweltbeziehung erblickt wird; als dominierendes Prinzip tritt dann ein primitives Verhalten der Augen hervor, zu dem die einzelnen Symptome gleichberechtigt gehören.

Derartige Zusammenhänge sollen an Hand zweier motorischer Entgleisungen aufgezeigt werden, der hyperkinetischen (nystagmischen) und der hypokinetischen (refraktären), die sich oft im gegebenen Krankheitsbild kombinieren, aber auch mehr oder weniger für sich auftreten können. Im normalen Sehakt beschränkt sich die oscillierende „Fixationsunruhe" und die gröbere, refraktäre „Interfixationsabweichung" auf eine mikroskopische Dimension (Trendelenburg). Im Rahmen des primitiven motorischen Verhaltens treten sie deutlicher hervor, teils schon bei einfacher klinischer Betrachtung, teils aber erst bei der genaueren Analyse der verschiedenartigen Bewegungsabläufe, wie sie mit der Elektro-Oculographie ermöglicht wird. Wir erfaßten das senso-motorische Verhalten während der „Gesichtssinnprüfung in Funktionsstufen", einem bereits in früheren Arbeiten entwickelten und unterdessen klinisch weiter erprobten Verfahren[1].

* Mit Hilfe der Deutschen Forschungsgemeinschaft.

[1] Die Methodik ist beschrieben im Bericht über die 62. Zusammenkunft der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft, Bergmann-Verlag 1959, S. 107. In dieser Mitteilung sind einige zu den hier mitgeteilten Fällen gehörige Kurven veröffentlicht: Zum Fall 7 gehört die dortige Abb. 3; zum Fall 18 Abb. 6; zum Fall 19 Abb. 5; zum Fall 20 Abb. 4; zum Fall 23 Abb. 7. Weitere Einzelheiten können der in diesem Archiv vorausgehenden Arbeit: „Zusammenhänge zwischen verschiedenartigen passiven und aktiven Bewegungsqualitäten des Auges und der jeweiligen Sehleistung" entnommen werden; die dort gebrachte Abb. 7 stammt vom Fall 8 dieser Arbeit.

Hypokinetische Formen erworbener Blickstörungen

Fall 1. Erika W., 36 Jahre. Im Anschluß an die operative Eröffnung eines Mandelabscesses trat Schüttelfrost und Fieber sowie ein Erythema nodosum auf; bald darauf entstand eine Blickstörung und ein Exophthalmus R. Die 3 Wochen nach Krankheitsbeginn stattfindende Untersuchung ergab: Beide Oberlider waren stark retrahiert und führten zuckende Bewegungen aus. Weiter bestand eine Blicklähmung für alle Bewegungsqualitäten: Kommando-, Führungs- und Einstellbewegungen waren ebenso wie die reflektorischen auf passive Kopfdrehung weitgehend aufgehoben. Die Horizontalbewegungen waren nach wiederholter Aufforderung in geringem Ausmaß ausführbar, d.h. es wurden langsame, träge Folgebewegungen von der sonst eingehaltenen Mittelstellung der Augen aus gemacht, die von einzelnen Rucken unterbrochen waren; die Blickhebung fehlte völlig, die Blicksenkung war am ausgiebigsten möglich, wenn auch extreme Stellungen nicht länger gehalten werden konnten. Keine Konvergenzbewegung. An der bewegten Streifentrommel trat nur ein sehr bescheidener, aus einzelnen Folge- und Rückbewegungen bestehender optokinetischer Nystagmus auf.

Visus, Nahlesen, Gesichtsfeld waren — abgesehen von der auffälligen Verlangsamung der Angaben — normal.

Die kalorische Prüfung des Vestibularapparates ergab: Drehschwindel ist vorhanden, es sind aber nur kleinste, relativ frequente, rasch ermüdbare Nystagmusrucke zu registrieren.

Nach Tonsillektomie gingen die Erscheinungen innerhalb weniger Tage zurück. Die Augenbeweglichkeit kehrte wieder, es blieb allerdings eine Konvergenzstellung von 20° bei Fernblick und ein blickparetischer Nystagmus bei extremer Seitwärtswendung der Augen; bei Nahblick bestand Einfachsehen (Divergenzparese).

Diagnose. Blicklähmung im Rahmen einer parainfektiösen Encephalitis.

Fall 2. Ingrid F., 20 Jahre. Seit Jahren traten Schübe von Erythema exsudativum multiforme und Anginen auf. Vor einigen Wochen kam es zu Gehstörungen, Kribbeln in den Fingern und Doppeltsehen, zugleich schwollen die Lider an. Visus bds. 5/4.

Bei der Untersuchung fanden sich mäßige Anschwellungen der Ober- und Unterlider, ferner eine bei Fernblick 5—8° umfassende Konvergenzstellung der Augen, die mit einer akkommodativen Myopie von 1,0—1,5 dptr einherging. Die Zeit, die zur Akkommodationsumstellung von nah auf fern benötigt wurde, betrug 5—10 sec. In einer mittleren Entfernung fehlten die Einstellbewegungen, die äußerste Konvergenz der Augen war wieder unzulänglich.

Nach Tonsillektomie verschwand der ganze Symptomenkomplex vollständig.

Diagnose. Blickfixierung auf eine mittlere Entfernung (Konvergenz-Akkommodationskrampf) im Rahmen einer parainfektösen Encephalitis.

Fall 3. Irmgard W., 37 Jahre. Im Verlauf einer Virusgrippe traten Bewegungsstörungen der Augen auf. Visus bds. 5/4 p.

Die 4 Wochen nach Krankheitsbeginn durchgeführte Untersuchung ergab: Horizontale Blicklähmung nach rechts und Internusschwäche beiderseits, und zwar sind die Interni bei Seitwendung der Augen kaum, bei Konvergenz besser ansprechbar. Das linke Auge wird nur mit zunehmendem Linksnystagmus abduziert. Die Störung betraf Kommando-, Führungs- und Einstellbewegungen sowie die passiven Qualitäten in gleicher Weise. Optokinetisch: Kein Nystagmus am rechten, nur Linksnystagmus am linken Auge zu erzielen.

5 Wochen später hatte sich eine Konvergenzstellung von 15° herausgebildet, die wieder 8 Wochen später unverändert weiterbestand.

Diagnose. Horizontale Blicklähmung nach rechts und internucleare Medialisparese im Rahmen einer parainfektiösen Encephalitis.

Fall 4. Hildegard R., 30 Jahre. Im Anschluß an eine ohrenärztlich behandelte Sinusitis maxillaris rechts erkrankte die Patientin mit Fieber, Erbrechen, Schwindel und Doppelbildern; ein Befund an der Nebenhöhle war jetzt nicht mehr zu erheben. Die schwer benommene Patientin bot folgende Symptome: Bei Geradeausblick bestand keine Schielstellung der Augen, hingegen waren Blickhebung und -senkung bds. eingeengt, wobei das rechte Auge besonders bei Blick nach links-oben, das linke beim Blick nach rechts-unten zurückblieb. Bei der Linkswendung des Blickes entstand ein Rucknystagmus nach links, von dem besonders das linke Auge betroffen war. Abgebaut waren alle motorischen Qualitäten; so fehlte auch das Bellsche Phänomen. Der übrige Augenbefund war unauffällig (Abb. 1).

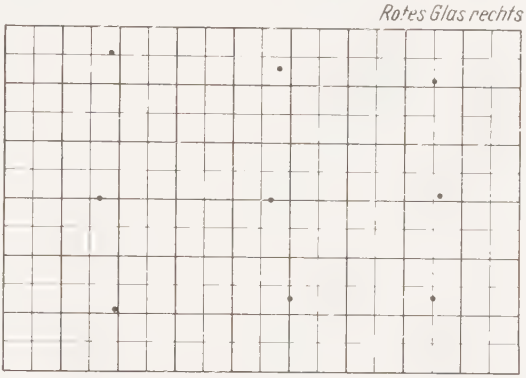


Abb. 1. Ergebnis der Doppelbildprüfung am Maddox-Kreuz (Fall 4)

Nach 8 Wochen hatten sich die Lähmungen vollständig zurückgebildet.

Diagnose. Vertikale Blicklähmung mit waagebalkenartiger Verteilung der Lähmungen im Rahmen einer parainfektiösen Encephalitis.

Fall 5. Anna Th., 60 Jahre. Die Patientin, bei der ein Hypertonus von RR 235/110 bestand und entsprechende Fundusveränderungen im Sinne eines Übergangshochdruckes vorlagen, bemerkte seit etwa einem Jahr Doppelbilder. Neurologisch wurden sklerotische Gefäßprozesse im Mittelhirn angenommen. Visus bds. $\vdash 0{,}5 = {}^5/_5$.

Die erste Untersuchung ergab: In allen Richtungen erreichen die Augen nicht ihre Endstellungen. Besonders aber bleibt das linke Auge bei der Adduktion zurück und steht das rechte — bei bds. Heberschwäche — tiefer (Blickfelder Abb. 2a). Ferner sind die Horizontalbewegungen nach links besonders eingeengt.

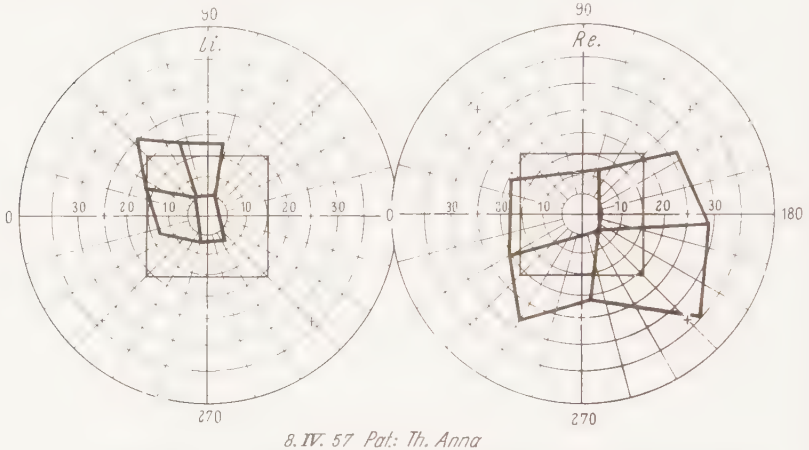
Die zweite, 6 Monate später vorgenommene Untersuchung ergab: Es bestand jetzt eine linksseitige Ptosis. Die Heberparese bds. hatte sich derart verstärkt, daß nun das linke Auge das tieferstehende war. Das rechte Oberlid stand auffällig hoch (im Sinne eines Pseudo-Graefeschen Phänomens). Nach wiederholtem Lidschluß und energischem Übergang von Blicksenkung zu Blickhebung wurde auch links eine, wenn auch nur für einen Augenblick bestehende Lidhebung erzielt. Die Adduktion war mehr beeinträchtigt als die Abduktion. Die Konvergenz fehlte völlig. Die Führungs- und passiven Bewegungen hatten etwas weitere Grenzen als die Kommandobewegungen, die aber auch übbar waren (Abb. 2b).

Diagnose. Progrediente Ophthalmoplegie mit bevorzugter Beteiligung der Lid- und Bulbushebung im Rahmen einer Cerebralsklerose.

Fall 6. Elisabeth S., 70 Jahre. Die Patientin bemerkt schon seit längerer Zeit ein Herabsinken der Lider, kann diese aber seit einigen Tagen fast nicht mehr öffnen und sieht Doppelbilder. Visus bds. $+ 0{,}5 = {}^5/_5$.

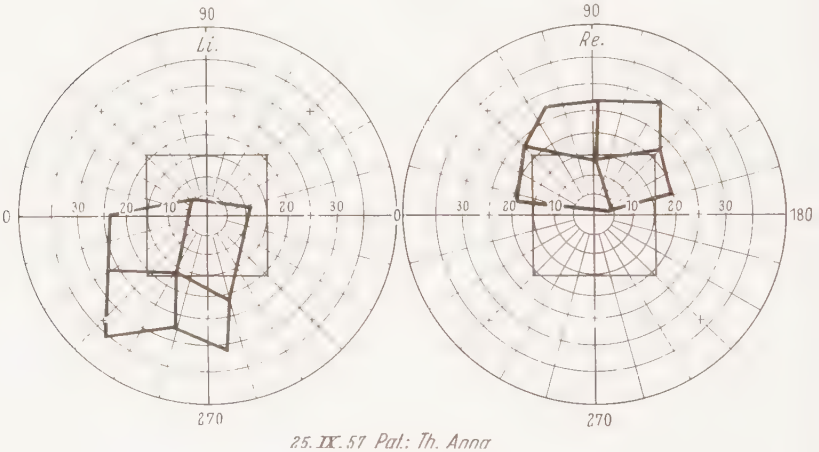
Es besteht eine bds. Ptosis; besonders das rechte Lid hängt schlaff herab, das linke kann mit Anstrengung etwas gehoben werden. Die Hebung der Augäpfel fehlt fast ganz: Das rechte Auge gerät überhaupt nicht, das linke nur etwas über die Horizontale. Die Senkung ist ebenfalls, besonders aber links beeinträchtigt.

Bei passiver Kopfdrehung sind die Exkursionen etwas ausgiebiger, wie sie auch durch längeres Üben erweitert werden können. Alle Bewegungen werden verlangsamt und sakkadiert ausgeführt. Der optokinetische Nystagmus ist in der Horizontalen kleinschlägig und ermüdbar, in der Vertikalen fehlt er bis auf einzelne Rucke. Die Konvergenzbewegung ist sehr schwach, ebenso der Lidschluß. Der sonstige Augenbefund ist altersentsprechend.



8. IV. 57 Pat: Th. Anna

Abb. 2a. Blickfelder, aufgenommen am Projektionskoordimeter nach Zeiss (Fall 5)



25. IX. 57 Pat: Th. Anna

Abb. 2b. (Fall 5)

Da neurologischerseits eine Myasthenia gravis pseudoparalytica angenommen wurde, wurde eine 8tägige Behandlung mit Mestinon durchgeführt. Es schien eine gewisse Besserung einzutreten; jedoch waren die Paresen am Morgen und nach längeren Ruhepausen ohnehin geringer, so daß eine sichere Wirkung des Medikamentes nicht nachweisbar war; abends und nach Ermüdung war der Befund gleich.

Diagnose. Progrediente Ophthalmoplegie mit besonderer Beteiligung der Lid- und Bulbushebung im Rahmen einer Myasthenia gravis pseudoparalytica.

Epikrise zu den Fällen 1—6. Es handelte sich in allen Fällen um Ophthalmoplegien, die der akinetischen Gruppe zugerechnet werden müssen; die Lähmungen entstanden in Fall 1—4 mehr akut, in Fall 5—6 mehr subakut-chronisch, was mit der Pathogenese zusammenhing; der Gruppe mit akut-infektiösen Schädigungen des Zentralnervensystems steht die mit progredient-degenerativen Abbauprozessen gegenüber. In der ersten Gruppe waren während der akuten Erkrankung alle Bewegungsqualitäten gestört; hingegen waren in der zweiten die spontanen mehr beeinträchtigt als die automatisch bzw. passiv ablaufenden, aber auch die ersteren waren übbar. Offenbar in Abhängigkeit von der Schwere der Störung erfolgte in der ersten Gruppe eine Restitutio oder es blieb trotz wiedergewonnener Beweglichkeit ein Konvergenz-Divergenzdefekt zurück. Bei den Patienten mit progredient-degenerativer Ophthalmoplegie ist, wie der 5. Fall zeigt, ein scheinbarer Wechsel der Symptomatologie möglich, der sich aber aus dem asymmetrischen Fortschreiten der Bewegungsstarre erklärt.

Von grundsätzlicher Bedeutung scheint nun *die Konstellation der Bewegungsausfälle* bei den einzelnen Patienten zu sein; sie können kaum aus den anatomischen Gegebenheiten allein erklärt werden. Im ersten Fall waren die Augen fast vollständig an ihre Ruhelage fixiert, nur eine gewisse Blicksenkung war erhalten. Im zweiten blieben die Augen mit Konvergenz und Akkommodation auf eine mittlere Entfernung fixiert. Im dritten konnte die eine Blickfeldseite gar nicht, die andere nur mit dem gleichseitigen Auge (unvollkommen) eingestellt werden, ohne daß eine typische Augenmuskellähmung vorlag. Im vierten wurden oberes und unteres Blickfeld nicht bzw. lediglich teilweise erreicht; als Besonderheit war die asymmetrische Verteilung der erhaltenen Beweglichkeit hervorzuheben: Bei Rechtsblick und Blickhebung dominierte das rechte, bei Linksblick und -senkung das linke Auge (schraubenförmige Blickfeldverteilung). Im fünften Fall erwies sich die Lid- und Bulbushebung besonders betroffen, ähnlich im sechsten. Auch in diesen Fällen waren die Blickfelder der Augen im ganzen gegeneinander verschoben.

Wir möchten diese Krankheitsbilder, denen eine Erstarrung des Blickes gemeinsam ist, nicht als zufällige Kombination von Augenmuskelparesen auffassen, sondern in ihnen einen Abbau der höheren Umweltbeziehung zu einer primitiven, zwangsmäßig auf bestimmte Bezirke beschränkten Motorik sehen, also etwa auf die Ruhelage, auf eine mittlere Entfernungseinstellung, auf die Richtungen oben und unten, rechts oder links bzw. auf eine schräg verstimmte Horizontale. Besonders oft fallen die oberen Blickfeldteile zugunsten der unteren fort.

Wie kommt es zu einem solchen Abbau? Über das Zustandekommen der horizontalen und vertikalen Blicklähmungen sowie die Konvergenz-Divergenzparesen besitzen wir feste „klassische" Vorstellungen, d.h. wir

nehmen eine Affektion der bekannten „Schaltzentren" (Ohm) im Stammhirn an. Auch für das Entstehen anderer Bilder können wir an Hirnzentren oder -felder denken, wenn wir mit W. R. Hess einen Schichtbau der Hirntätigkeit annehmen; je komplizierter die ausgefallene Leistung, desto höher wäre die geschädigte Steuerung zu lokalisieren. Auch die schräg verstimmte Umwelteinstellung, der Ausfall der Blickhebung, oder andere, noch zu besprechende Syndrome könnten auf einer Läsion der in Frage kommenden Steuerungsbezirke des Zentralnervensystems beruhen. Diese Auffassung hätte sicherlich für die hier gezeigten Fälle von Encephalitis große Wahrscheinlichkeit, und für die sklerotischen Blickeinengungen ist ja gerade an einen zentralen Kernuntergang gedacht worden (v. Graefe).

Andererseits hat man derartige Bewegungsausfälle auch auf eine Schädigung der peripheren Muskeln bezogen; so spricht die histologische Untersuchung bei akuten Erkrankungen oft für eine „Myositis", bei den chronischen für eine „Muskeldystrophie". Der Ausfall bestimmter Muskelgruppen erfolgt nach dieser Meinung oft mehr zufällig; allerdings sind doch gewisse Möglichkeiten der Erklärung auch bei Annahme einer primär peripheren Krankheitslokalisation vorhanden. Man kann z. B. bestimmten Muskeln eine besondere Krankheitsdisposition zusprechen, so etwa der entwicklungsmäßig und funktionell zusammengehörenden Hebergruppe, oder den normalerweise schwächer angelegten Muskeln wie dem Rectus lateralis. Papst meint, daß der stets bis an die äußerste Grenze dauerinnervierte Lidheber bei einer gleichmäßigen Schädigung aller Augenmuskeln zuerst versagen müsse, da die anderen Muskeln eben selbst bei den äußersten Bulbusexkursionen noch immer eine Reserve besitzen. Asymmetrisch auf beide Augen verteilte Heber- und Senkerparesen lassen sich wenigstens noch in das periphere Neuron verlegen, dessen Kerne Bernheimer-Bing in bestimmter Weise auf beide Seiten verteilen; aus dieser Aufgliederung wäre eine Kombination zwischen Lähmung des M. rect. inf. und M. obl. sup. der einen und des M. lev. palp. sup. nebst M. rect. sup. der anderen Seite zu erwarten, was nach unseren Beobachtungen auch häufiger zuzutreffen scheint. Bei den eigentlichen Blicklähmungen versagen dann die peripheren Deutungsmöglichkeiten völlig. So muß man wohl auch die Versuche, die systematischen Paresen des progredienten (sog. endokrinen) Exophthalmus rein peripher zu erklären, mit Jaensch als nicht überzeugend werten.

Es ist nun zu fragen, ob man überhaupt Peripherie und Zentrum derart gegeneinander stellen soll. Mit der Diagnose einer Muskeldystrophie z. B. ist doch keineswegs eine primär periphere Genese der Störung bewiesen. Im senso-motorischen „Reafferenzbogen" werden so unterschiedliche Innervationsmuster wirksam, daß es auch sehr ver-

schiedene Formen des Ausfalles geben muß. Wie in einer früheren Arbeit über die Ptosis gezeigt wurde, läßt sich aus der Beziehung zwischen Lid, Augapfel und Pupille nebst Akkommodation das jeweils vorherrschende vegetativ-autonome Prinzip erkennen, das bei den einzelnen Krankheitsbildern etwa im Sinne einer parasympatischen oder sympathischen Enthemmung und sogar als primitive Umweltabwehr hervortreten kann. In den verschiedenen Schlaf- und Narkosestadien lassen sich diese teils als Erregungs-, teils als Erschlaffungszustände erscheinenden Blickautomatismen studieren, die mit den hier geschilderten Störungen im Prinzip übereinstimmen. Die schlaffe Parese, wie sie durch Unterbrechung eines Nervenstammes hervorgerufen wird, steht schließlich am Ende des Bewegungsabbaues. Betrachtet man die Gesamtheit der klinisch bekannten Blickstörungen, so dürfte eine derartig einheitlich-funktionelle Synopsis unerläßlich sein, die alle peripheren und zentralen Einzelsymptome dem Prinzip des Leistungsabbaues unterordnet.

Die Minderwertigkeit der Leistungen erfahren ihren morphologischen Ausdruck in bestimmten histologischen Befunden und ihren elektrophysiologischen in der von Papst beschriebenen Diskrepanz zwischen dem Grad der Parese und der elektrischen Aktivität. Auch diese Tatsachen beweisen keine myogene Genese der Störungen; hingewiesen sei auf die Deutungsversuche der Muskeldystrophien als muskuläre endokrine, spinale oder neuro-vegetative Erkrankung, mit welchen Begriffen auch die Überträgersubstanzen Adrenalin und Acetylcholin eingeschlossen sind. Die histologisch aufgefundenen Massenverschiebungen zwischen Sarkoplasma und Myofibrillen, die als Träger der langsamen bzw. raschen Bewegungsformen angesehen werden, sowie das Auftauchen enthemmter Muskelpotentiale gehören vielmehr zunächst lediglich als Einzelsymptome zu einem komplexen Syndrom, innerhalb dessen keine Wertigkeitsurteile zu begründen sind, da Zentrum, Peripherie und Zwischenstationen mit ihren zahlreichen Querverbindungen eine Einheit darstellen. Eher als einen bestimmten Krankheitssitz im senso-motorischen Funktionsbogen läßt sich der Akuitätscharakter der Krankheit bzw. ihre Ablaufgeschwindigkeit feststellen. Auch im Falle einer Myositis kann, wie Marchesani gezeigt hat, ein zentral-nervöses Geschehen in einem segmental-trophisch abgegrenzten locus minoris resistentiae einen dystrophischen Prozeß ausgelöst haben.

In den hier in Rede stehenden Krankheitsbildern haben wir den Abbau eines funktionellen Systems vor uns, bei dem wir die peripheren Veränderungen unmittelbar erfassen können, die zentralen aber im Zusammenhang mit den allgemeinen endokrinen und Stoffwechselstörungen nicht übersehen dürfen.

Hyperkinetische Formen erworbener Blickstörungen

Fall 7. Margarete P., 38 Jahre. Vor wenigen Tagen wurde eine Radikaloperation R wegen Cholesteatomeiterung durchgeführt. Klagt über Scheinbewegungen und Verschwimmen des Gesehenen.

Es besteht ein heftiger Blickrichtungsnystagmus, bei Druck auf den R Tragus Linksnystagmus (Fistelsymptom). Die Führungs- und Einstellbewegungen erfolgen langsam und sakkadiert, größere Bewegungen mit nystagmischen Rucken. Die

Adduktion besonders des linken Auges ist schwach. Auch der Versuch der Konvergenzbewegung löst Nystagmus aus. Optokinetisch: Nur einzelne schwache Rucke zu erzielen, nach links etwas bessere Reaktion und entsprechend die Angabe, daß die Streifenbewegung nach rechts besser verfolgt werden kann. Beiderseits S = 5/5.

Die elektrooculographische Analyse ergibt: Auch nach vollkommener Dunkelanpassung lassen sich an der Wahrnehmungsschwelle kein regelmäßiger optokinetischer Nystagmus, sondern grobe Abduktionsrucke, die zeitweise zu Gruppen verbunden werden, erkennen; der Übergang zur Augenruhe ist daher nur gelegentlich abzugrenzen. Besonders aufschlußreich sind nun die Einstellbewegungen, die nicht nur nystagmisch verzerrt, sondern auch durch völlige Zügellosigkeit der Augen ausgezeichnet sind. Zunächst folgt das abgedeckte dem führenden nur sehr träge, d.h. verspätet und mit kleinerer Exkursion. So vollführt das rechte Auge, wenn es auf die vier Punkte eingestellt wird, zur Adduktion rasche, zügige, zur Abduktion aber langsame, von zahlreichen Nystagmusrucken unterbrochene

Abb. 3. Die obere Kurve stammt vom rechten, die untere vom linken Auge. Zeitmarkierung 1 sec, Maßstab 200 MV. Das linke Auge ist freigegeben, das rechte abgedeckt. Dargestellt sind Einstell- und Zählbewegungen, die bei einer Adaptometereinstellung von 1,2 bzw. 0,2 beginnen (Fall 7)

Bewegungen; die langsame Rechtswendung macht aber das linke nur im Anfangsteil mit, um dann (wohl auf Grund der vorhandenen Adduktionsschwäche) zurückzugleiten. Der raschen Linkswendung des rechten folgt das linke Auge dann nicht mehr, sondern begleitet wieder die Rechtswendung mit einer trägen Rechts-Links-Bewegung. So verlaufen die Kurven fast unabhängig voneinander. Fixiert das linke Auge (Abb. 3), so kann man von Einstellbewegungen eigentlich kaum noch sprechen, sondern man erkennt nur noch den Wechsel von Nystagmus und mehr gleitender Bewegung, der Abduktion und Adduktion entsprechend. Auch hier macht das nicht fixierende rechte Auge scheinbar unabhängige Ab- und Adduktionsbewegungen. Ähnlich ist es mit den Zählbewegungen, die sich über große Strecken hinziehen, also nur sehr verlangsamt vonstatten gehen. Auch hier macht das nichtfixierende Auge die Wendungen in freien Wellenbewegungen mit. Binokular entsteht offenbar durch die unterschiedlichen Möglichkeiten der Einstellung, die nicht geordnet zusammenspielen, eine erhebliche Verwirrung der Kurvenzüge.

Diagnose. Spiegelbildliche Verteilung von Blicklähmung und Richtungsnystagmus nach Labyrinthausfall, Inkoordination der Augenbewegungen.

Verlauf. Nach 14 Tagen war die Blickstörung klinisch fast völlig zurückgebildet, der bei Tageslicht geprüfte optokinetische Nystagmus verlief normal, spontan sah man nur einen leichten Endstellnystagmus. Die Blickbewegungen zeigten noch eine angedeutete Sakkadierung.

Fall 8. Manfred B., 17 Jahre. Hatte vor 9 Monaten einen Motorradunfall, lag mit multiplen Schädelbrüchen tagelang bewußtlos. Er sieht seitdem häufig doppelt, außerdem besteht eine Anosmie. Visus bds. S = 5/5.

Die Untersuchung ergab: Bei leichtem Rechtsblick werden die Augen etwa richtig eingestellt, werden sie aber nach rechts oder links gewendet, so tritt eine

stärkere Konvergenzstellung mit lästigen Doppelbildern auf. Außerdem kommt es zu einem zunächst fein-, dann ausgesprochen grobschlägigen blickparetischen Nystagmus, der aber am jeweils abduzierten Auge viel größere Exkursionen hervorruft, weiter am rechten Auge wesentlich stärkere als am linken. Um die Einstellung ist dabei das jeweils abduzierte Auge bemüht, während das adduzierte kaum über die Mittellinie hinausgeht. Läßt man von links nach rechts und zurück blicken, so bewegen sich die Augen dementsprechend an verschiedenen Strecken der horizontalen Augenbewegungsbahn. Monokular kommt es — ohne wesentlichen Nystagmus — zu einer ausgiebigeren Adduktion. Kommandobewegungen werden sofort, Einstell- und Führungsbewegungen, soweit sie zur Abduktion laufen, zunehmend sakkadiert, soweit sie zur Adduktion zielen, glatter ausgeführt. Die reflektorischen Gegenbewegungen bei passiver Kopfdrehung sind enthemmt. Optokinetisch: Besonders ausgeprägt ist der Rechtsnystagmus des rechten und der Linksnystagmus des linken Auges, während der Nystagmus in Richtung der Adduktion unterwertig und erschöpfbar ausgeführt wird. Keine Inversion. Labyrinthärer Nystagmus: Dreh- und kalorischer Nystagmus normal, aber seitenverschieden. Die elektrookulographische Analyse ergibt: Ein regelmäßiger optokinetischer Nystagmus ist im Schwellenbereich nur zur Abduktion der Augen zu erhalten; bei umgekehrter Streifenrichtung sieht man einen kleinschlägig-gehemmten Nystagmus, der aus kleinen spärlich verteilten Pendelbewegungen besteht. Diese setzen sich auch auf die Strecke der Augenruhe fort und entsprechen offenbar dem Spontannystagmus. Die Exkursionen des linken Auges sind geringer. Die Einstellbewegungen auf die vier Punkte werden rasch ausgeführt, und das abgedeckte Auge folgt meist recht genau dem anderen. Sehr deutlich sieht man dabei den Abduktionsnystagmus, der sich nur auf dem einen Auge einstellt. Auch die Zählbewegungen werden vom jeweils in Abduktion geratenden Auge mit größeren Exkursionen ausgeführt. Den großen aber auffällig ungleichmäßigen Führungsbewegungen des zählenden Auges folgt das abgedeckte aber nicht oder mit selbständigen großen, zwischen Ab- und Adduktion gleitenden Schwingungen, wobei der Abduktionsnystagmus immer wieder in Erscheinung tritt.

Diagnose. Nystagmus und Blicklähmung vom Typ der Ophthalmoplegia internuclearis posterior; asymmetrisch ausgeprägte Bewegungsbegrenzung, zur Abduktion nystagmischen, zur Adduktion paretischen Charakters.

Fall 9. Edmund M., 46 Jahre. Patient erlitt vor 3 Jahren eine Schädelverletzung (Basisfraktur); seitdem sieht er verschwommen und zeitweilig doppelt. Visus: R 5/20 bei heftigem Nystagmus; L 5/5 p. Gesichtsfelder und sonstiger Organbefund ohne sichere Abweichungen. Das linke Auge fixiert bei leichter Rechtsabweichung, das rechte ist meist geschlossen; wird es geöffnet, so zeigt sich, daß es in Divergenz steht. Unter Anstrengung wird Parallelstellung erreicht, jedoch fehlt die Einstellung zur Konvergenz. Wird das linke Auge abgedeckt, so tritt ein heftiger Rechtsnystagmus auf. Bei der Rechtswendung, weniger bei der Linkswendung der Augen, entsteht ein grober blickparetischer Nystagmus. Spontane und Kommandobewegungen verlaufen prompt, sind aber ermüdbar. Führungs- und Einstellbewegungen sind deutlich sakkadiert. Optokinetisch: Bei Streifenbewegung nach links entsteht ein kräftiger Nystagmus nach rechts, der allerdings ermüdbar ist; bei Streifenbewegung nach rechts sieht man ebenfalls einen feinschlägigen und schwachen Rechtsnystagmus (Inversion), die Streifen verschwimmen dabei.

Diagnose. Déviation nach R mit R-Nystagmus, Konvergenzparese.

Fall 10. Antje M., 22 Jahre. Die kurzsichtige Patientin (R −6,5; L −5,5) bemerkt seit $^1/_4$ Jahr Doppelbilder. Stauungspapille von 3 dptr bds. Visus: c.c. RS = 5/7, LS = 5/5. Gesichtsfelder o. B.

Es besteht eine Einwärtsschielstellung von 18° und ein Tieferstand des rechten Auges um 10 prdptr. Bei Nahblick, Blicksenkung und Kopfneigung auf die rechte Schulter liest die Patientin ohne Beschwerden binokular. Blickt sie aber geradeaus in die Ferne bzw. seitliche Richtung, so entsteht ein heftiger blickparetischer Nystagmus, besonders ausgeprägt bei der Blickhebung. Wird der Kopf auf die linke Schulter geneigt, so nimmt die VD zu. Im Schielwinkel sind alle Grade des Binokularsehens nachzuweisen, jedoch wird die Beurteilung nach einiger Zeit wegen ständiger Schwankungen des Gesehenen unsicher. Es ist ferner bds. eine leichte Disklination der subjektiven Vertikalen festzustellen. Optokinetisch: Der Nystagmus ist normal gerichtet, läuft aber nach rechts kleinschlägig, nach links grobsakkadiert. Im übrigen ist die spontane Augenbeweglichkeit sehr verlangsamt, die Führungs- und Einstellbewegungen werden sakkadiert ausgeführt. 6 Monate später fehlt der optokinetische Nystagmus. Neurologisch wurde ein Kleinhirntumor gefunden.

Die elektrookulographische Analyse ergab bald frequenten, kleinschlägigen, bald grob-sakkadierten Spontannystagmus, der an der Wahrnehmungsschwelle in einen regelmäßigeren Rucknystagmus übergeht. Die Strecke der Einstellbewegungen zeigt eine sehr auseinandergezerrte Kurve, die Endpunkte werden nur mit nystagmischer Behinderung erreicht. Das abgedeckte Auge folgt anfangs nur ungleichmäßig, dann aber völlig parallel. Die Zählbewegungen sind regelmäßig.

Diagnose. Divergenzlähmung und Hertwig-Magendiesche Schielstellung. Blickparetischer Nystagmus mit freier Zone nach unten.

Fall 11. Helga A., 24 Jahre. Diabetes mellitus, seit 7 Jahren bekannt. Die Patientin bemerkt seit etwa 6 Monaten Doppeltsehen bei Linksblick und Sausen im linken Ohr. Visus bds. S – 5/5.

Der Kopf wird gewohnheitsmäßig nach links-unten gedreht, so daß der Blick nach rechts-oben gerichtet ist; in dieser Stellung ist Einfachsehen vorhanden. Die Beweglichkeitsprüfung ergibt zunächst ein Zurückbleiben des linken Auges im Wirkungsbereich des M. rect. inf. sin., dessen Unterfunktion allerdings am Projektionskoordimeter nur sehr angedeutet herauskommt. (Bei einer früheren, vom einweisenden Kollegen vorgenommenen Untersuchung hatte im gesamten Blickfeld ein Höherstand des linken Auges um 10° bzw. ein Tieferstand des rechten Auges um 15° vorgelegen.)

Am Synoptophor wird eine —VD von 3 prdptr und eine Konklination des linken Bildes von 5° eingestellt; in diesem Winkel besteht volles Binokularsehen. Eine Konklination von 4—6° bestätigt sich bei der Einstellung der subjektiven Vertikalen an der drehbaren Leuchtlinie, und auch die Doppelbildverrollung umschließt 6° Konklination. Am Maddox-Wing wird durch Linksneigung des Kopfes eine Vermehrung der —VD bis 10° und durch Rechtsneigung eine Verminderung auf 0° bewirkt. Weiter bemerkt man einen erheblichen Blickrichtungsnystagmus, und auch bei freiem Geradeausblick ist bisweilen ein feinschlägiges Rechtsrucken zu finden. Ein besonders heftiger Linksnystagmus mit rotatorischer Komponente besteht beim Blick nach links-unten. In der Hals-Nasen-Ohren-Klinik wurde ebenfalls ein zeitweiser Rechtsnystagmus gesehen, der nicht durch Kopfschütteln zu verstärken war. Außerdem bestand ein, nach einer gewissen Latenzzeit beginnender, aber rasch erschöpfbarer bds. Lagenystagmus, der rotatorischen Charakter besaß. In Kopfhängelage trat ein linksgerichteter rotatorischer Nystagmus auf. Auf Jugularisdruck entstand kein Nystagmus. Dreh- und kalorische Prüfung ergab keine Seitendifferenzen. Audiometrisch wurde eine Innenohrschwerhörigkeit festgestellt; in den Frequenzen über 3000 Hz zeigte das Audiogramm einen Steilabfall (Recruit-Schwerhörigkeit). Das Ohrenklingen wurde bei etwa 6000 Hz angegeben und ließ sich mit etwa 75 Db Geräusch verdecken. Die Stimmgabel- und

Abstandsprüfung ergab normale Befunde. Beurteilung: Auslösung vom peripheren linksseitigen Labyrinth. Der optokinetische Nystagmus verlief im Wesentlichen normal.

Die elektrookulographische Analyse ergab: Der optokinetische Nystagmus an der Wahrnehmungsschwelle ist gut auslösbar, aber von eigenartigen Gegenrucken durchsetzt. Die Strecke der Fixation ist immer wieder durch Nystagmusentladungen unterbrochen (Abb. 4). Die vier Punkte werden glatt eingestellt, aber in den Endstellungen sieht man Korrektiv- oder Nystagmusrucke. Am auffälligsten ist die Strecke der Lesebewegungen, die durch kleinste Nystagmusrucke gestört werden (Abb. 5). Streckenweise lassen sich – offenbar auf Grund ausfahrender Augen-Kopfbewegungen — nur sehr entstellte Kurven aufnehmen.

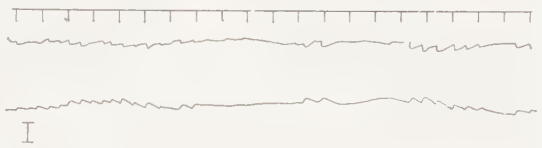


Abb. 4. Das rechte Auge führt, das linke ist abgedeckt. In den ersten 6 sec des Kurvenausschnittes wird der optokinetische Nystagmus, dann (bei der Adaptometereinstellung von 2,7) der Übergang zur Augenruhe dargestellt (Fall 11)

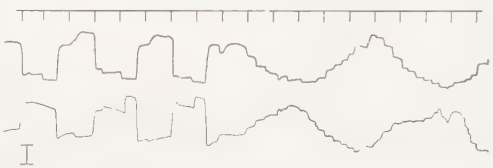


Abb. 5. Das rechte Auge ist freigegeben, das linke abgedeckt. Dargestellt sind Einstell- und Zählbewegungen, die bei 0,2 einander ablösen (Fall 11)

Diagnose. Hertwig-Magendiesche Schielstellung mit durch Nystagmus begrenzter Zwangshaltung.

Epikrise der Fälle 7 bis 11. In der Gruppe mit hyperkinetischer Blickstörung sind eine Reihe von Fällen mit Rucknystagmus zusammengestellt, der nach Eingriffen am Labyrinth, nach traumatischer Hirnschädigung, bei Hirntumor und bei Diabetes mellitus aufgetreten war. Dieser Rucknystagmus ist zwar charakteristisches Symptom, er steht aber im Rahmen eines übergeordneten Syndroms: Zunächst ist die besondere richtungs- oder haltungsbestimmte Gruppierung der Rucke hervorzuheben, in den Fällen 7 und 8 ist schon bei geringer Abduktion ein heftiger Rucknystagmus vorhanden, der sich bei Übergang zur Adduktion abschwächt und erst in äußerster Adduktion einem blickparetischen Nystagmus Platz macht, der zur Adduktion gerichtet ist. Im Fall 9 und angedeutet auch in den Fällen 10 und 11 treten die heftigsten Rucke bei Blick zu einer bestimmten Seite auf, während zur entgegengesetzten eine „nystagmusfreie", besser wohl nystagmusarme Zone zu konstatieren ist. Auch eine Divergenz-Konvergenzlähmung kann gefunden werden, so in den Fällen 8—10. Und schließlich gehört zum Nystagmus rotatorius das Hertwig-Magendiesche Syndrom, das in den Fällen 10 und 11 diagnostiziert wurde.

Werden verschiedenartige sensomotorische Qualitäten berücksichtigt, so sieht man nicht nur beim freien Umherblicken die beschriebenen Ruckbewegungen auftreten, sondern auch Veränderungen des opto-

kinetischen Nystagmus, der Einstellbewegungen, der ruhigen Fixation des Blickes, der Führungsbewegungen und der feinen Zählbewegungen. Unter Schwellenbedingungen — wie übrigens auch schon im Tageslicht — erweist sich der optokinetische Nystagmus oft richtungsabhängig unterwertig oder aufgehoben; in der Zone des scheinbar erhaltenen Nystagmus schlägt auch nur der pathologische Spontannystagmus, der allerdings eine deutliche Ordnung erfährt. Das ruhige Festhalten des Blickes ist durch Nystagmus-Rucke gestört, aber auch durch offenbar zwangsweise ablaufende grobe Deviationen. Schon beim Fixieren des groben Punktes, mehr aber noch bei den großen Einstellbewegungen sieht man nun beidäugig unabhängige Bewegungen; das abgedeckte Auge weicht z. B. — wie wir es von den dissoziierten Vertikalbewegungen kennen — ab und begleitet das führende teils noch in gewisser Abhängigkeit, teils aber auch mit fast freien Exkursionen. Die willkürlichen Einstellbewegungen verlaufen dann auffällig verlangsamt; sie bilden nicht die scharf konturierten rechteckigen Figuren sondern zeigen mehr wellenförmig auseinandergezogene Kurvenverläufe, die vielfach nystagmisch unterbrochen sind. Auch hier ist der Ruckcharakter der Blickbehinderung mehr zur Abduktion ausgeprägt. Die Zählbewegungen sind ebenfalls abgewandelt: Sie bestehen zur Abduktion aus gröberen Zacken, zur Adduktion hingegen verläuft die Kurve mehr oder weniger glatt. Die Führungsbewegungen sind stark auseinandergezogen, am abgedeckten Auge können sie fast ganz fehlen. Ist der Nystagmus heftig, so sind die feinen, sonst gleichmäßigen Zähnchen der Zählbewegungen mit einzelnen Nystagmuszacken durchsetzt, oder man sieht überhaupt nur einen kleinen, frequenten Nystagmus, der mit dem Abtasten der Punktreihen nicht unmittelbar zusammenhängen kann. — Untersucht man binocular, so verwischen sich die gezeigten Kriterien der hyperkinetischen Blickstörung; d. h. die richtungsgebundenen Abweichungen werden geringer, da sich die Leistungen der beiden Augen ergänzen.

Die hier geschilderten Bilder sind offenbar in zweierlei Hinsicht bemerkenswert: Durch die Nystagmuszonen wird der Blick auf eine bestimmte „Zwangshaltung" (Muskens) eingeengt, die der nystagmusarmen Zone entspricht, und die Störung wirkt sich auf die verschiedensten Leistungsschichten aus. Die Einschränkung des Blickes scheint freilich in der hyperkinetischen Störung nicht ohne weiteres enthalten zu sein; mit dem Ruckcharakter des Nystagmus manifestiert sich aber doch auch ein hypokinetisches Element, das das Zurückgleiten der Augen zur Zwangshaltung bedingt. So sind diese hyperkinetischen erworbenen Störungen, die ja eine Enthemmung des primitiven oscillierenden Prinzipes darstellen, stets mehr oder weniger mit Blicklähmungen kombiniert. Der reine Pendelnystagmus ist wohl ebenso selten wie eine reine Blicklähmung; der erstere zeigt wenigstens in den äußersten Blickstellungen

Rucke, und die Blicklähmungen bieten in den erhaltenen Leistungen Ruckbewegungen (Sakkadierungen). Vollständige Blicklähmungen und reiner Pendelnystagmus sind vielmehr extreme, nur selten ausgeprägte Möglichkeiten.

Uns interessieren zunächst wieder die Prinzipien, die sich in den Blickeinstellungen erkennen lassen; es sind die gleichen, die schon bei den hypokinetischen Störungen zutagetraten. Zunächst ist im Labyrinth die primitive Raumbeziehung mit den drei Bogengängen sinnfällig festgelegt, und eine Enthemmung der das horizontale, vertikale oder rotatorische Gleichgewicht umspielenden Oscillationen ist — besonders bei einseitiger Labyrintherkrankung — durchaus verständlich. Mittermaier spricht von bilateralen Tonusdifferenzen, die aber nicht nur im peripheren Labyrinth, sondern auch in den „richtungsbestimmenden Funktionszentren" im Vestibulariskerngebiet verankert sein können (so etwa bei einer Commotio cerebri), und schließlich von einer Beeinflussung der Funktionszentren durch übergeordnete supranucleäre Regionen, durch die z. B. ein latenter Nystagmus entstehen könne. Je nach Charakter und Schwere der Störung ist also die Tonusdifferenz in drei Ebenen der zentralen Steuerungseinrichtungen zu suchen. Ähnlich hat Wiedersheim von 3 Schichten der Augenmotorik gesprochen; die verschiedenen Nystagmusformen beruhen auf Enthemmung in den einzelnen Schichten. In der untersten, der neuro-muskulären Stufe entsteht der Pendelnystagmus (Antagonistenzittern); in der höheren zweiten, dem Haltungs- und Schaltapparat, in dem zielgerichtete Bewegungsimpulse reguliert werden, der Rucknystagmus. Durch Wegfall höherer regulierender Mechanismen, der obersten (corticalen) Schicht der Augenmotorik tritt die primitive rhythmische Eigenmotorik hervor. Ruck- und Blicklähmung wären also durch eine bilaterale Tonusdifferenz in den richtungsbestimmenden Funktionszentren bzw. durch eine asymmetrische Enthemmung der zielgerichteten Bewegungsimpulse ausgelöst. Die gerichteten Tendenzen im Rahmen des Nystagmus erklärt Ohm aus Differenzen der Ladung in den beiden Vestibulariskerngebieten; so würden die sinusförmigen Schwingungen des Hauptaugenmuskelsenders zu Kippschwingungen. Keiner und Roflofs ziehen zur Erklärung von Nystagmus und asymmetrischer Blickbeherrschung die Pawlowsche Reflexlehre heran. Ausgehend von der Vorstellung Zeemanns, daß sich die höheren optischen auf die niederen nichtoptischen Haltungsreflexe aufprägen, werden verschiedenwertige Leistungsstufen des Gesichtssinnes unterschieden, die insgesamt den „Blicktonus" ausmachen. Dieser Tonus, der auf der Wirkung der Reflexe beruht, besitzt einen nichtoptischen und einen optischen Anteil. Der erstgenannte wird durch propriozeptive, orbitale Reflexmechanismen und die vestibulären, bereits binocular wirkenden Einflüsse aufrecht erhalten. Der optische Anteil

umfaßt den einfachen Lichttonus, dem eine absolute (egozentrische) Lokalisationsweise zuzuordnen ist, den Fixationstonus, zu dem die relative (exozentrische) Lokalisationsweise gehört und die konjugierte (binoculare) Fixationseinstellung. Schließlich gibt es die willkürliche Blickbewegung. Den optischen Anteilen des Blicktonus liegen Reflexe zugrunde, die durch die Bewegung von Konturen über die Netzhaut ausgelöst werden; wie am Beispiel des optokinetischen Nystagmus zu erkennen ist, wird die optische Lokalisation in der Weise aufrecht erhalten, daß im gesamten Bereich der Netzhaut eine foveopetale Bewegung einen Hemmungsreiz, eine foveofugale einen Aktionsreiz darstellt. In allen Fällen von Spontannystagmus ist nun in erster Linie der optische Fixationsreflex gestört (Kestenbaum). Die verschiedenen klinischen Befunde bei den einzelnen Nystagmusbildern, — ob also ein Pendel- oder Rucknystagmus vorliegt, ob die Augen auf optokinetische Stimulierung ansprechen oder nicht, ob der Nystagmus im Dunkeln ab- oder zunimmt — erklären sich aus der Mitbeteiligung der primitiveren optischen und nicht-optischen Anteile des Blicktonus. Der einfache Lichttonus und der nicht-optische Anteil des Blicktonus sind ständigen Schwankungen um die Ruhelage der Augen unterworfen; ist der kontrollierende Fixationstonus total unterwertig, so kommt es zum Pendel-, fehlt er partiell (asymmetrisch) so entsteht ein Rucknystagmus. Schielen beruht auf einer Fehlentwicklung der konjugierten Reflexmechanismen.

Vorwiegend hypokinetische Formen angeborener Blickstörungen

Fall 12. Heide v. W., 21 Jahre. Visus: R—4,5 S —5/7; L—2,0 comb. cyl—2,0 A 180° S = 5/15. Seit Geburt hängt das linke Oberlid schlaff herab; das linke Auge ist schwachsichtig und befindet sich in starker Abwärtsschielstellung. Bei Kieferbewegungen hebt sich das linke Lid (Marcus-Gunnsches Phänomen). Beim Versuch, nach Anaesthesie das linke Auge mit der Pinzette aufwärts zu führen, spannt sich in der unteren Übergangsfalte ein derber Strang. Auch das rechte Auge, das etwa geradeaus eingestellt ist, wird kaum über die Horizontale gehoben. Die Horizontalbewegungen scheinen am Anfang der Untersuchung zu fehlen. Wird der Kopf passiv gedreht, so bleiben die Augen zurück, und auch kleinste Folgebewegungen werden nach mehrfachen Versuchen ausgeführt. Schließlich sind auch größere Exkursionen in Form sakkadierter Einstell- und Führungsbewegungen möglich. Besonders die Abduktion der Augen ist schwer zu erreichen; sie kann nur kurz eingehalten werden, und die Augen schwimmen gleich wieder zur Mittelstellung zurück. Am besten geht die Senkung und die Adduktion vonstatten, während eine Blickhebung nicht erfolgt.

Optokinetisch: Bei Streifenführung von rechts nach links sieht man einen angedeuteten Rechtsnystagmus des rechten Auges, sonst ist weder bei horizontaler oder vertikaler Streifenbewegung ein Nystagmus sichtbar.

Spontan wird das rechte Auge nur durch Kopfbewegungen eingestellt.

Diagnose. Ptosis und fixierter Tieferstand des linken Auges, Blicklähmung nach oben und Abbau aller spontanen Bewegungsqualitäten.

Fall 13. Werner N., 21 Jahre. Das linke schwachsichtige Auge schielt stark nach innen, Winkel etwa 30°. R + 4,0 comb. cyl. + 1,5 A 15° S = 5/5; L + 4,0 comb. cyl. + 1,0 A 30° S = 1/35 bei völlig exzentrischer Fixation.

Die Augenbewegungen sind nur unter Anstrengung möglich und verursachen eine Lidretraktion, wenn das linke Auge abduziert, und eine Lidspaltenverengerung, wenn es adduziert werden soll. Alle größeren Bewegungen werden sakkadiert ausgeführt, in den Endstellungen kommt es zum Nystagmus. Optokinetisch: Nur vom rechten Auge R-Nystagmus auszulösen. Die elektrooculographische Analyse ergibt: An der Schwelle entsteht kein optokinetischer Nystagmus. Die Einstellbewegungen werden vom rechten Auge mit leichter Bewegungssakkadierung, aber etwa normal ausgeführt; das abgedeckte linke begleitet nur mit sehr flachen Exkursionen. Die Zählbewegungen sind völlig ungeordnet, noch ungleichmäßiger

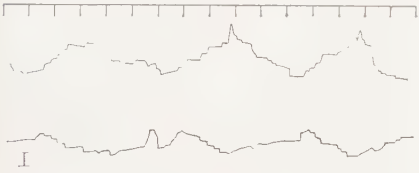


Abb. 6

Abb. 7

Abb. 6. Beide Augen sind freigegeben. Dargestellt ist ein Abschnitt der Zählbewegungen bei maximaler Helligkeit (Fall 13)

Abb. 7. Freigegeben ist das linke, abgedeckt das rechte Auge. Dargestellt ist die Strecke der Einstellbewegungen bei einer Helligkeit von 1,8 (Fall 14)

die des schwächeren linken (Abb. 6). Fixiert dieses, so werden die Einstellbewegungen vermißt; auffälligerweise sieht man aber solche am abgedeckten rechten, allerdings werden sie sehr verlangsamt und ungleichmäßig ausgeführt. (Am Anfang der Untersuchung waren die Bewegungen unbeholfener und ausfahrender.)

Diagnose. Strabismus convergens, Muskelfibrose und Vergröberung der Bewegungen.

Fall 14. Edda D., 14 Jahre. Das linke schwachsichtige Auge schielt 30° nach innen, seine Fixation ist exzentrisch. R + 4,0 S = 5/4; L + 4,0 S = Fgz. Während die Bewegungen des rechten Auges — abgesehen von Endstellnystagmus bei Rechtswendung — unauffällig verlaufen, vermag das linke sich nur recht unbeholfen einzustellen; es bleibt in Adduktion und hinkt bei allen seitlichen Exkursionen um etwa den Schielwinkel nach. Optokinetisch: Rechts etwa normaler Nystagmus, links einzelne Zuckungen nach rechts und noch weniger Rucke nach links bei Links- bzw. Rechtsführung der Streifen. Die elektrooculographische Analyse ergibt: An der Schwelle vermögen beide Augen einen recht guten Rechtsnystagmus zu produzieren, der Linksnystagmus besteht hingegen bds. nur aus groben „Kippschwingungen", die teilweise zu Gruppen und größeren Déviationen erweitert werden. Die Mitbewegungen des jeweils abgedeckten Auges — in besonderem Maße die des rechten! — sind sehr enthemmt und ungleichmäßig. Führt das rechte Auge die Einstellbewegungen, so sieht man nur eine gewisse Sakkadierung bei Rechtswendung; führt das linke, so kommt es zu ganz unbeherrschten Bewegungen des rechten (Abb. 7). Die Einstellbewegungen des linken Auges verlaufen teilweise glatt, sind aber auch durch grobe Korrekturbewegungen ausgezeichnet, wie auch die Strecke des Fixierens eine ausfahrende Unruhe erkennen läßt (Abb. 8). Die feinen Zacken der Zählbewegungen, die nur das rechte Auge auszuführen vermag, sind wenig ausgeprägt, dafür die Führungsbewegungen teilweise von großer Amplitude (Abb. 9).

Diagnose. Strabismus convergens, exzentrische Fixation und Einstellung des Schielauges.

Fall 15. Rolf Sch., 28 Jahre. Leichtes Einwärtsschielen des rechten Auges bei kleinem Schielwinkel und subnormalem Binocularsehen. R + 0,5 comb. cyl. −1,5 A 0° S = 5/20; L S = 5/5.

Die Fixation des rechten Auges erwies sich als leicht parafoveal, seine Bewegungen wurden mit leichter Sakkadierung ausgeführt. Optokinetisch: Beiderseits normaler Nystagmus an der Streifentrommel. Die elektrooculographische Analyse ergab: Die Zählbewegungen des führenden Auges erwiesen sich als auffällig unregelmäßig. Das schielende Auge, dessen Schwellen deutlich höher lagen, war bei

Abb. 8. Das linke Auge führt, das rechte ist abgedeckt. Dargestellt ist in den ersten 6 sec die Strecke des Fixierens, die bei der Adaptometereinstellung von 2,0 in die der Einstellbewegungen übergeht. Ende des Kurvenausschnittes bei 1,0 (Fall 14)

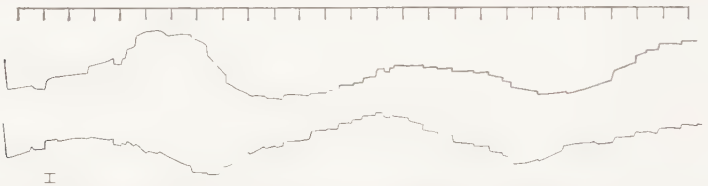


Abb. 9. Das rechte Auge führt, das linke ist abgedeckt. Dargestellt ist die Strecke der Zählbewegungen, beginnend bei 0,4 (Fall 14). (In den Abb. 7—9 entspricht paralleler Verlauf der oberen und unteren Kurve gleichgerichteten Bewegungen der beiden Augen, die in den übrigen Abbildungen spiegelbildlich abgeleitet sind)

den Einstellbewegungen verlangsamt, besonders in der verbreiterten Übergangszone, seine Zählbewegungen bestanden aber nur aus ungleichmäßigen Zacken, die Führungsbewegung fehlte.

Diagnose. Schielschwachsichtigkeit mit motorischer Unterentwicklung.

Epikrise der Fälle 12—15. Auch die Bilder dieser Gruppe frühkindlich entstandener Blickstörungen lassen sich einem übergeordneten System zuordnen: Häufig sind Heberparese, Strabismus convergens mit und ohne Schwachsichtigkeit. Die Abweichung vom Normalen ist in verschiedenen Funktionsschichten zu finden: In der Peripherie ist der sensorische und motorische Apparat anatomisch unterentwickelt: der Augapfel ist relativ zu kurz, die Muskeln sind fibrotisch; so kommt es klinisch zum Bilde der Hyperopie und der Strangfixation der Augen. Das senso-motorische Verhalten der Augen ist ebenfalls in charakteristischer Weise verstimmt: Rechtes und linkes Auge arbeiten irgendwie in sinnvoller, wenn auch primitiver Weise zusammen. Im Funktionsdiagramm und in der elektrooculographischen Registrierung lassen sich diese, der Klinik von den verschiedenen Formen der Schiel-

krankheit bereits bekannten senso-motorischen Verhaltensweisen gut erkennen. Während bei den erworbenen Blickstörungen eine bestimmte hypo- oder hyperkinetische Abartigkeit alle Leistungsqualitäten in ähnlicher Weise verändert, beteiligt die Entwicklungsretardierung nur die in das System gehörigen Qualitäten. Es gilt nun, dieses System mit Hilfe der klinischen und aus besonderen Untersuchungen gewonnenen Daten zu präzisieren.

So erweist sich der 12. Fall nicht nur anatomisch und motorisch auf eine bestimmte Umwelteinstellung begrenzt, sondern läßt einen Abbau gerade der spontanen Bewegungsqualitäten erkennen, die gewohnheitsmäßig durch Massenbewegungen von Kopf und Hals ersetzt werden. Eine solche, auf die primordiale Kiemenbogeninnervation zurückgehende Massenbewegung ist schon das Marcus-Gunnsche Phänomen. Ersichtlich ist dieses primitive Verhalten aber besonders aus der „Dissoziierung" von willkürlichen und automatischen Bewegungsqualitäten; während die ersteren nur sehr allmählich erreicht werden können, sind die letzteren im Sinne der Raumbeharrungs-Gruppen-Bewegungen möglich. Auch der optokinetische Rucknystagmus, zu dem ein rascher aktiver Bewegungsanteil gehört, ist kaum angedeutet vorhanden. Die spontanen Bewegungen sind aber übbar, wie ja auch die Lesefähigkeit und andere im täglichen Leben erforderliche kleine Bewegungen aktiv geleistet werden.

Eine derartige Unfähigkeit, den Blick frei einzustellen, findet man — in verschiedener Ausprägung — bei unentwickelten Kindern; erinnert sei an die von Cogan beschriebene Form der motorischen Apraxie, die in einer eigenen Beobachtung bestätigt und gedeutet werden konnte: Die Augen ließen sich nur mit Hilfe ruckartiger Kopfbewegungen einstellen, die als Raumbeharrungs- bzw. Massenbewegungen aufgefaßt werden mußten.

Die senso-motorische Leistung derartiger Fälle mit schematisch-starrem Verhalten des Blickes hängt auch von der gegebenen Schielstellung und vom Typ der binocularen Zusammenarbeit ab: Ist die relativ günstige Zwangshaltung monocular verankert (wie beim echten Strabismus alternans und bei einseitiger hoher Amblyopie), so findet man zumindest beidäugig Abweichungen aller, auch der primitiven Leistungsstufen (mit Ausnahme vielleicht des einfachen Hell-Dunkelsehens); ist sie binocular verankert, so verdeutlichen die einfachen Leistungsstufen die besondere Art der binocularen Zusammenarbeit. Der optokinetische Nystagmus z. B. ist derart zwischen beiden Augen verteilt, daß jedes nur zur Abduktion einen regelmäßigen Nystagmus bietet; während binocular in beiden Richtungen der Streifenbewegung eine normale Reaktion vorhanden zu sein scheint, tritt monocular die Arbeitsteilung hervor. In der Phase der Einstellbewegungen kann diese

Sehweise noch bestehen, sie kann aber auch schon einer andersartigen gewichen sein: Im ersten Fall ist bds. die Einstellung zur Abduktion sakkadiert, im zweiten auf dem schwächeren Auge unterwertig, indem die Übergangszone verbreitert ist, die Bewegungsgenauigkeit geringer und die Ausführung verlangsamt. Und was schließlich die feineren Leistungsqualitäten angeht, so ist meist im Falle einer Schwachsichtigkeit die Stufe der Zählbewegungen auf einem Auge völlig ausgefallen. Diese Möglichkeiten der Arbeitsteilung findet schließlich auch in den besonderen Gegebenheiten der Wahrnehmung ihren Ausdruck, die in den primitiveren Leistungsstufen dem Prinzip der Arbeitsteilung im Raum, in den höheren der monocular-asymmetrischen Leistung unterworfen ist.

Oft stehen die peripheren Veränderungen der Muskeln so im Vordergrund des klinischen Bildes, daß — etwa in unseren beiden ersten Fällen 12 und 13 — die Fixierung des Blickes auf eine primäre isolierte Fehlbildung oder Nervenlähmung der Muskeln bezogen werden könnte. Mit den Paresen des Erwachsenenalters können diese Entwicklungsstörungen allerdings nicht verglichen werden; so entstehen in unreifen Strukturen keine Antagonistenkontrakturen (Kunn), sondern die einmal festgelegte Haltung der Augen bleibt unverändert; auch kann man schon deshalb einer der Fehlbildungen nicht den zeitlichen oder örtlichen Vorrang zusprechen, weil sich Muskeln und Nerven zunächst unabhängig voneinander entwickeln (Leonowa) und ein Einfluß der Gesichtseindrücke als solcher nicht in Frage kommt. Den Augen ist vielmehr auch in der Peripherie des Körpers ein primitives Verhalten aufgeprägt. Sind sie nur als seitengetrennt arbeitende Organe ausgebildet, so ist — im Falle eines Strabismus convergens — die Ruhelage beider Augen zur Adduktion verschoben, im Falle einer Trennung der Höhe nach sind die Blickfelder dieser Arbeitsteilung entsprechend asymmetrisch eingeengt und verlagert. Die Freiheit der Umwelteinstellung kann aber auch in der Weise begrenzt sein, daß beide Augen der gleichen Blickrichtung unfähig sind, so etwa der Hebung oder Wendung zu einer Seite, der Anpassung an schräge Körper-Kopflagen oder der symmetrischen Nah- oder Ferneinstellung. Sowohl die erstgenannten monocular verankerten als auch die zuletzt erwähnten binocular verankerten Masseneinstellungen können bereits in der Körperperipherie vollständig organisch fixiert sein.

Muskens und Chavasse haben darauf hingewiesen, daß solche Formen der Blickerstarrung nicht zufällige Spielarten eines krankhaften Abbaus, sondern Atavismen sind, die dem Verhalten der Seitenaugentiere mit horizontaler Wirbelsäule entsprechen. Muskens deutet auf diese Weise besonders die „Manege-Bewegung" (Déviation conjuguée) und die Hertwig-Magendiesche (dissoziierte) Schielabweichung, Chavasse das Auswärts- und Einwärtsschielen. Von diesem Betrachtungsstandpunkt aus sind eigentlich alle häufigeren und selteneren Schielformen und Blickerstarrungen des Menschen erklärbar, auch diejenigen, die in der Darstellung der angeborenen Blickstörungen von Bielschowsky als atypische bezeichnet werden. So ist die Verbindung von Blickhebung mit Divergenz und Blicksenkung mit Konvergenz, d.h. Augendrehung nach ventral bzw. dorsal ohne weiteres als solcher Atavismus zu verstehen. Pau beobachtete gleichzeitige Adduktions- und Abduktionsbewegungen beider Augen im Rahmen der Seitwendung; auch hier dürfte es sich um eine Bewegung handeln, die wie bei den Seitenaugentieren auf die Körperlängsachse bezogen ist.

Vorwiegend hyperkinetische Formen angeborener Blickstörungen

Fall 16. Joachim W., 5 Jahre. Schon bald nach der Geburt wurde das Augenpendeln beobachtet. Albinoider Typ, starke Lichtscheu. R $-6{,}0$ comb. cyl. $-4{,}0$ A 180° S = 1/15; L $-8{,}0$ comb. cyl. $-2{,}0$ A 180° S = 1/20. In der Nähe wird binocular auf einer Kindertafel 0,4—0,5 gelesen. Die Augen pendeln ständig in groben horizontalen Schlägen um die Geradeausstellung hin und her. Kommandobewegungen werden sehr verlangsamt ausgeführt, ebenfalls die Führungs- und Einstellbewegungen, die nur ruckartig vor sich gehen. In den Endstellungen geht der Pendelnystagmus in blickparetisches Rucken über. Läßt man das Kind etwa auf den eigenen Finger blicken, so kann dieser nur kurzzeitig angesehen werden, da die Augen zwangsartig nach oben-rechts oder auch seitlich-unten abweichen. Bei passiven Kopfdrehungen werden in der Horizontalen die Augen meist mitgenommen, in der Vertikalen bleiben sie in ihrer alten Raumbeziehung zurück; auch die übrigen Bewegungsqualitäten sind in der Vertikalen etwas gelöster als in der Horizontalen. Optokinetisch: Das Augenpendeln wird beschleunigt, auch bei vertikaler Streifenrichtung nur horizontaler Nystagmus. Fundus: Albinismus fundi, nur angedeutete Maculastruktur.

Diagnose. Grober Pendelnystagmus bei Albinismus mit Fixierung der Ruhelage.

Fall 17. Klaus S., 7 Jahre. Die Augenunruhe des Kindes wurde seit Geburt beobachtet. Sehvermögen: R 5/35, L 5/20, binocular 5/20. Skiaskopisch R $-2{,}0$ comb. cyl. $+4{,}0$ A 90°, L $-0{,}5$ comb. cyl. $+1{,}5$ A 90°. Vorderer Augenabschnitt, Fundus o. B. Das Kind ist offenbar farbentüchtig.

Überläßt man das Kind sich selbst, so sieht es mit schweifenden Augendeviationen etwa geradeaus; bisweilen sind auch wiegende (offenbar kompensatorische) Kopfdrehungen zu beobachten, mit denen der Blick gewissermaßen „abgefangen" wird. Wird der Blick genauer auf irgendetwas gerichtet, so kommen kleinste Nystagmusrucke wechselnder Richtung hinzu, die aber bald wieder aufhören. Fordert man das Kind dann auf, zur Seite oder nach oben und unten zu sehen, so wird der Kopf mitgenommen und die Augen in leichte Seiten- oder Höhenabweichung gebracht, auch jetzt sieht man einzelne Nystagmuszuckungen. Auch die Einstellbewegungen auf zwei vorgehaltene Finger sind nur unter Mitnahme des Kopfes möglich und führen bei der Rechtswendung zu Rechts-, bei der Linkswendung zu Linksrucken. Bei Blickhebung und -senkung entstehen kleinste Nystagmuszuckungen, teils pendelnd, teils ruckartig verlaufend. Die Führungsbewegungen sind in ähnlicher Weise nystagmisch verändert. Unter passiver Drehung des Kopfes bleiben die Augen (im Sinne eines vermehrten Haftens am Objekt) deutlich zurück. Wird das Kind um die eigene Achse rechtsherum gedreht, so entsteht mit dem Stillstand eine Deviation nach links mit Rechtsrucken, nach Linksdrehung eine Deviation nach rechts mit Linksrucken. Optokinetisch: An der bewegten Streifentrommel keinerlei typische Reaktion, nur der Spontannystagmus ist vorhanden, der sich mit der induzierten Blickrichtung verändert. — Prüft man das Sehvermögen und zeigt Kinderbilder in 5 m Entfernung, so wird der Kopf nach links und der Blick maximal nach rechts gedreht; in dieser Stellung bleiben die Augen zunächst völlig ruhig. Läßt man aber von dieser Haltung aus die Augen nach links wenden, so tritt ein grober Linksnystagmus auf. Aber auch die ruhige Rechtswendung wird nicht dauernd eingehalten, sondern nach einiger Zeit, die offenbar vom Grad der Anstrengung abhängt, treten erst kleinere, dann gröbere Rechtsrucke auf und die Augen bewegen sich allmählich mehr in die Mitte der Lidspalte. Wird das Kind weiterhin zum Lesen aufgefordert oder gibt man ihm kleine Nahproben-Kinderbilder in die Hand, so wird der Kopf nun rechts hinüber gedreht und die Augen maximal nach links gewendet; jetzt herrscht in

dieser Stellung Augenruhe und jeder Versuch, den Blick aktiv nach rechts zu verändern, geht mit heftigem Rechtsnystagmus einher, der bei äußerster Rechtswendung (der vorher nystagmusfreien Zone) am gröbsten ist. Auch die Ruhe bei Linkswendung ermüdet allmählich, so daß die Augen zur Geradeausstellung zurückstreben und zum Linksnystagmus neigen. Bei angespannter Aufmerksamkeit kann die extreme Seitenwendung auch einige Zeit gehalten werden, um aber dann einem um so ausgeprägteren Umschlag Platz zu machen. Bei Fernblick wird besonders Rechts-, bei Nahblick hingegen Linksblick eingenommen, ohne daß aber von einer ausschließlichen Bindung gesprochen werden könnte. Bei der Konvergenzbewegung ist nur ein geringerer Nystagmus zu konstatieren, und die Augen können auch etwa im mittleren Blickfeldbereich gebraucht werden. Wird das Lesen beendet, so treten aber für einige Zeit verstärkte Nystagmusrucke auf, die durch entsprechende Seitwendung des Blickes abgefangen werden können; oft werden sie aber — wenn die Aufmerksamkeit in die zum Nystagmus provozierte Richtung verlagert ist — in Kauf genommen. Monoculare Prüfung bringt keine Änderung. Zusammenfassend hat man den Eindruck, daß die Augen unter einem wechselhaften Ablenkungszwang stehen, der im Rahmen einer Massenbewegung zur Seite zeitweise beherrscht wird. Mit eintretender Ermüdung schwimmt der Blick aber dann zurück und kann in der alten Richtung nur mit Nystagmusrucken gehalten werden; jetzt besteht aber die Möglichkeit der Masseneinstellung zur anderen Seite.

Diagnose. Spiegelbildlich die Seite wechselnde Déviation conjuguée (mit blickparetischem Nystagmus).

Fall 18. Henning B., 16 Jahre. Seit Kindheit starrer Blick und Augenzittern, gelegentlich treten auch Schwindelerscheinungen und Doppelbilder auf. Beiderseits S = 5/5.

Es besteht bei Geradeausblick und leichter Linksneigung des Kopfes binoculare Einstellung. Die Rechtswendung ist nur unter Anstrengung möglich und führt sofort zu heftigen Rechtsrucken. Bei der Linkswendung bleibt das rechte Auge zurück und weicht nach oben ab, während das linke unter leichterem Endstellungsnystagmus die äußerste Abduktion erreicht. In der Zone der spontanen beidäugigen Einstellung sieht man nur leichte Rechtsrucke. Die Funktion des rechten Internus ist bei monocularer Prüfung und bei Konvergenz erheblich besser, jedoch fehlt die äußerste Adduktion. Einstell- und Führungsbewegungen verlaufen sakkadiert und sind von schlagartigen Bewegungsformen unterbrochen. Optokinetisch: Das linke Auge vollführt in beiden Richtungen einen etwa normalen, nur etwas feinschlägigen Nystagmus. Das rechte Auge bietet nur Rechtsnystagmus; entsprechend wird die Streifenbewegung nach rechts verschwommen gesehen. Am Synoptophor werden alle Grade des beidäugigen Sehens nachgewiesen, jedoch ist die Fusionsbreite nur eng.

Die elektrooculographische Analyse ergibt: Frequenter und feinschlägiger Rechtsnystagmus, der sich beim Erscheinen des Streifenmusters erheblich verstärkt, beim Erscheinen des Fixierpunktes wieder abnimmt. Die Punkte können nur mit enthemmten groben Bewegungen eingestellt werden, und zwar zeigt sich bei der Rechtseinstellung des Blickes deutlicher Nystagmus; die Rechtseinstellung ist immer wieder durch ruckartige Linkswendungen unterbrochen, aber auch die extreme Linkswendung durch ruckartige Rechtswendung. Das jeweils abgedeckte Auge zeigt die geringeren Exkursionen, aber die deutlicheren Sakkaden, mit denen es — ohne dem führenden Auge getreu zu folgen — in groben Rucken die mittlere Lage umspielt; so verhält sich das abgedeckte linke Auge ähnlich, ob das rechte nun Einstellbewegungen macht oder die Punktreihen durchzählt. Völlig entstellt sind nun die Zählbewegungen: Das rechte Auge macht eine sehr verlangsamte,

aus ungleichmäßigen Rucken zusammengesetzte Rechtsbewegung, die Linkswendung verläuft dann zügig, kann aber erst nach einem oder mehreren Gegenbewegungen gehalten werden. Die Zählbewegungen des linken Auges sind etwas genauer, wenn auch streckenweise grob-ruckförmig; das abgedeckte rechte folgt nur der Linkswendung und führt die Rechtswendung (und das Ende der Linkswendung) in einem Zuge aus, d.h. es „schwimmt" aus der Extremstellung zurück, während das linke die Zählbewegungen fortsetzt.

Diagnose. Konjugierte Blicklähmung nach rechts und Bewegungsbehinderung des rechten Auges mit nystagmisch-sakkadiertem Abbau der Bewegungen.

Fall 19. Ruth G., 10 Jahre. Schielen und Augenzittern wurde bald nach der Geburt bemerkt. Das linke Auge schielt wechselhaft zwischen 5° und 15° nach innen; es besteht eine dissoziierte Höhenablenkung mit Raddrehung und ein Rucknystagmus nach rechts, der bei Rechtswendung der Augen zunimmt. Bei Linkswendung übernimmt das linke Auge die Führung und es tritt ein Linksnystagmus auf. In einer mittleren Stellung bleiben die Augen relativ ruhig. Die Führungs- und Einstellbewegungen verlaufen sakkadiert. Optokinetisch: Das rechte Auge zeigt bei jeder Drehrichtung des Streifenmusters Rechtsnystagmus, das linke nur Linksnystagmus (Inversion). R — 2,5 S — 5/5; L — 2,5 S — 5/15. Subnormales Binocularsehen mit a. K. Die elektrooculographische Analyse ergibt: Alle vom rechten Auge ausgeführten Bewegungen werden vom Rechts-, alle vom linken geleisteten vom regelmäßigen Linksnystagmus beherrscht. Bei den Einstellbewegungen erscheinen die Nystagmusrucke besonders während der Abduktion des betreffenden Auges, und sogar die Zählbewegungen bestehen nur aus dem gleichen Nystagmus, der beim rechten Auge nach rechts, beim linken nach links gerichtete Zähnchen bietet, gleichgültig in welcher Richtung gelesen wird. Der Nystagmus ist in einigen Untersuchungsreihen sehr heftig, in anderen weniger, was offenbar mit der Grundhaltung zusammenhängt. Werden beide Augen gleichzeitig freigegeben, so übernimmt bei Streifendrehung nach links das rechte, bei Streifendrehung nach rechts das linke Auge die Fixation und behält sie auch während der Einstellbewegungen, wie man an den Nystagmuszacken erkennt. Anders bei den Zählbewegungen — hier finden sich bei der Rechtsbewegung des Blickes Rechts- und bei der Linksbewegung Linkszacken, unterbrochen von einem groben Pendelruck, der einem Fixationswechsel entsprechen dürfte.

Diagnose. Strabismus convergens mit dissoziiertem Höhenschielen und Fixationsnystagmus.

Fall 20. Ludwig St., 30 Jahre. Es besteht ein leichtes Konvergenzschielen, das unter der Brille annähernd ausgeglichen ist; das rechte Auge steht außerdem etwas tiefer. Beim abwechselnden Abdecken tritt das Bild eines dissoziierten Höhenschielens auf (besonders des linken Auges), verbunden mit rotatorischem Nystagmus. R — 2,5 S — 5/7 p; L — 2,0 S — 5/5. Subnormales Binocularsehen mit wechselnder Korrespondenz. Die Einstellbewegungen und Führungsbewegungen erfolgen sakkadiert, und zwar zur Adduktion jedes Auges in groben, der gezeigten Bewegung eher vorauseilenden Rucken, zur Abduktion in kleineren, eher nachhinkenden. Optokinetisch: Rechts entsteht bei jeder Streifenrichtung Rechts-, links normaler Links- aber kein Nystagmus, wenn sich die Streifen nach links bewegen. Elektrooculographische Analyse: Beide Augen bieten im Schwellenbereich einen lebhaften Nystagmus zur Abduktion, und bei Streifenrichtung nach temporal nur einige Rucke zur Adduktion. Die Einstellbewegungen des schwächeren rechten Auges sind verlangsamt, zur Abduktion sakkadiert, die Zählbewegungen bestehen bei der Rechtsbewegung aus feinsten Rechtsrucken, bei der Linksbewegung fehlt die Zähnelung der Kurve fast völlig. Links ist die Einstellbewegung nach links sakkadiert-verzögert, die Rechtsführung glatt. Beim

Punktezählen besitzt das linke Auge die Fähigkeit, sowohl nach rechts als auch nach links die feinen Bewegungsrucke auszuführen, allerdings sind sie wieder zur Abduktion regelmäßiger.

Diagnose. Strabismus convergens mit dissoziierter Höhenkomponente und Fixationsnystagmus.

Fall 21. Renate H., 14 Jahre. Schielen und Augenzittern seit frühester Kindheit. Es besteht ein Strabismus convergens von 20°. Spontan wird das rechte Auge bei Links-, das linke bei Rechtsblick eingestellt, ferner wird das linke Auge für Fernblick bevorzugt (dabei wird der Kopf nach links gewendet) und das rechte zum Lesen (dabei wird der Kopf nach rechts gedreht) gebraucht. R + 0,5 comb. cyl. + 2,0 A 30° S = 5/7 p; L + 1,5 comb. cyl. + 2,0 A 120° S = 5/7 p. (Die Sehschärfe ist in Abduktionsstellung der Augen wesentlich geringer.) Dissoziierte Höhenabweichung beider Augen (besonders in Abduktion) mit Raddrehung. In der gewohnten Stellung beider Augen besteht kein wesentlicher Nystagmus; in Abduktionsstellung tritt jedoch eine lebhafter blickparetischer Nystagmus auf. Führungs- und Einstellbewegungen prompt aber sakkadiert-verlangsamt. Optokinetisch: Beiderseits nur zur Abduktion; bei Streifenbewegungen nach außen keinerlei regelmäßiger Nystagmus. Die elektrooculographische Analyse ergibt: Beiderseits nur Abduktionsnystagmus, teils auch inverse Auslösung; die Einstellbewegungen sind entsprechend verformt. Die Zählbewegungen werden vom rechten Auge mit Rechts-, vom linken mit Linksrucken gesteuert, die wieder besonders bei der Abduktion zu beobachten sind. Das linke Auge vermag beim Zählen auch Rechtsrucke zu steuern, die allerdings unregelmäßig und ungeschickt aussehen.

Diagnose. Strabismus convergens mit gekreuzter Fixationsweise und Fixationsnystagmus.

Fall 22. Ursula Chr., 18 Jahre. Schielen und Augenzittern seit Geburt. Das linke Auge schielt um 5—10° einwärts und zeigt einen, besonders beim Abdecken des rechten Auges hervortretenden Rucknystagmus mit rotatorischer Komponente. R + 2,5 S = 5/5; L + 2,5 S = 5/35.

Es besteht ein meist sehr feinschlägiger Fixationsnystagmus. Es wechseln Zitterbewegungen mit gröberen, zur Abduktion gerichteten Ruckbewegungen. Führungs- und Einstellbewegungen sind sakkadiert. Freiäugig sieht man meist Rechtsnystagmus, nur bei Linkswendung Linksnystagmus. Optokinetisch: Rechts immer Rechts-, links immer Linksnystagmus festzustellen. Sehr unterwertiges Binocularsehen.

Die elektrooculographische Analyse ergibt: Der feinschlägige Nystagmus überlagert alle Bewegungsarten, die in ihren Exkursionen auffällig nivelliert erscheinen, dafür aber von ausfahrenden Bewegungen durchsetzt sind. Besonders ausgeprägt schlägt der Nystagmus, wenn das führende Auge abduziert wird, in Adduktion herrscht bisweilen eine ruhigere Haltung, oder auch geht das Augenzittern in gröbere, aber stets zum offenen Auge gerichtete Rucke über. Das schwachsichtige linke Auge beteiligt sich auch beim Punktezählen, seine Schwelle ist — trotz der erheblichen Schwachsichtigkeit — nur gering erhöht (Abb. 10 und 11).

Diagnose. Fixationsnystagmus bei Strabismus convergens.

Fall 23. Peter K., 19 Jahre. Leichtes Einwärtsschielen des rechten Auges, das dem Patienten noch nicht bekannt ist. R —1,0 S = 5/10 p; L —0,5 S = 5/4.

Beiderseits sieht man einen ausgesprochenen Endstellungsnystagmus; wird das linke Auge abgedeckt, so entsteht mit der Fixationsübernahme durch das rechte ein feinschlägiger Rechtsnystagmus. Führungs- und Einstellbewegungen sind sakkadiert, und häufig von einem Doppelschlag (einer größeren Vor-Rück-Bewegung) unterbrochen. Optokinetisch: Unauffällig. Gutes Binocularsehen. Die elektrooculographische Analyse ergibt: Ungeschickter Adduktionsnystagmus beider-

seits; Neigung zum Rechtsnystagmus bei der Fixation; Gegenschlag bei den Einstellbewegungen sowie Sakkadierung der Abduktionsbewegung; rechts ungeschickte Zählbewegungen zur Adduktion. Binocular fast normal.

Diagnose. Latenter Nystagmus bei geringgradigem Schielen.

Epikrise der Fälle 16—23. Das Prinzip des primitiven Bewegungsverhaltens ist in den einzelnen Fällen ein sehr verschiedenes; und doch bieten sie — ähnlich wie in der vorigen Gruppe — wieder zusammenfassende Gesichtspunkte. In allen Fällen sind Entwicklungsanomalien auch der peripheren Organe zu finden, so Pigmentmangel des Fundus, Fehlsichtigkeit, Muskelanomalien. Die hyperkinetischen Bewegungsstörungen gruppieren sich nun um bestimmte Zwangshaltungen im Sinne von Peiper. Besonders in den Fällen 16 und 17 läßt sich das erkennen; in einer bestimmten Masseneinstellung vom Auge, Kopf und Hals-Rumpf ist die Blickhaltung am ruhigsten, während alle aktiv isolierten Augeneinstellungen einen heftigen Rucknystagmus hervorrufen. Besonders Fall 17 bietet diese asymmetrische „Manège-Bewegung", die hier ungewöhnlich umstimmbar war. Im Falle 18 ist eine solche seitliche Blickbegrenzung mit einer peripheren Muskelanomalie verbunden. Die Fälle 19—22 vertreten die „schraubenförmige primitive Lokomotion" nach Muskens, die sich in schräger Zwangskopfhaltung, dissoziierter Höhenabweichung und Raddrehung der Bulbi zu erkennen gibt; nach einer früher geäußerten eigenen Auffassung entsprechen diese Bilder der Hertwig-Magendieschen Schielstellung. Unsere Fälle lassen wieder einen blickparetischen (akinetischen) und einen nystagmischen (hyperkinetischen) Anteil erkennen. Die ruhige Zone liegt oft oben oder schräg-oben.

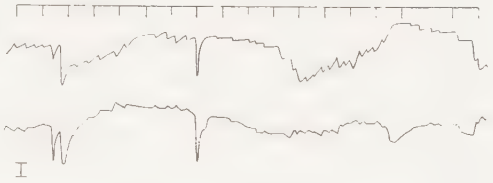


Abb. 10. Das rechte Auge führt, das linke ist abgedeckt. Dargestellt ist die (rechts-) nystagmische Verstimmung der Fixation (in den ersten 10 sec der Kurve) und der Beginn der Einstellbewegungen (bei 1,5 beginnend) (Fall 22)

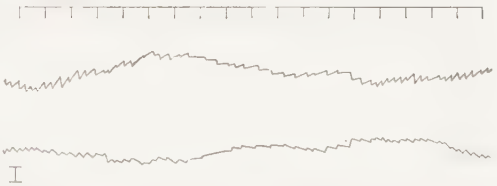


Abb. 11. Das rechte Auge führt, das linke ist abgedeckt. Feinster Rechtsnystagmus beim Punktezählen (Fall 22)

Diese ähnlich den bei erworbenen Störungen gefundenen Bilder erfahren eine erweiterte Deutung, wenn wir das Gesamtverhalten beachten: Die Blickzwangshaltung ist die gleiche, ob eine periphere Abducensparese, eine seitliche Blicklähmung oder ein vestibulär bedingter

Nystagmus mit seitlichem Schlagfeld oder eine zentral hervorgerufene Déviation conjuguée den Ausfall im senso-motorischen System darstellt; die Erscheinungen in der gestörten Zone sind allerdings andere. Im Syndrom der angeborenen Störung sind nun die eben genannten Möglichkeiten sämtlich enthalten, wenn auch eine bestimmte im Vordergrund stehen kann; wichtiger als die (in ihrer Wertigkeit nicht abstufbare) Bewegungsanomalie an sich wird daher die Zwangshaltung, die eben eine primitive Haltungsform darstellt. In dieses primitive starre Prinzip ist — im Sinne von Massenbewegungen — die gesamte körperliche Motorik einbezogen. Auch in der „Zwangshaltung" selbst ist die Senso-Motorik nicht „normal" da eben die Freiheit der Blickeinstellung fehlt; wir finden hier entweder den hyperkinetischen Anteil als Pendelzittern oder den hypokinetischen als Unfähigkeit, feinere Bewegungen überhaupt auszuführen. Außerhalb der Zwangsstellung verstärken sich Hyper- und Hypokinese zum Rucknystagmus bzw. zu ungeordneten Richtungsbewegungen.

Neben der von Muskens besonders hervorgehobenen Form der Zwangshaltung: Seitablenkung und Vertikaldivergenz läßt sich eine weitere — wie auch bei hypokinetischen und erworbenen Blickstörungen — beobachten: die binocular-spiegelbildlich ausgeprägte Asymmetrie. Hyper- und Hypokinese sind auf beiden Augen so verteilt, daß jede Einstellung der Augen zur Abduktion einen Rucknystagmus zur Abduktion hervorruft. Die Augen stehen am ruhigsten, wenn sie auf eine mittlere Entfernung eingestellt sind. Das Abdecken eines Auges stört ebenfalls die symmetrische Beziehung und führt zum Abduktionsnystagmus (latenter Nystagmus). Nach Keiner und Roelofs besteht eine monoculare Differenz der nasalen und temporalen Netzhauthälften, ein Atavismus, abzuleiten von den Verhältnissen bei den Seitenaugentieren. Bei diesen Tieren dient die nasale Netzhauthälfte dem seitlichen monocularen, die temporale dem frontalen binocularem Gesichtsfeld, die Bildwanderung von nasal nach temporal ist daher bevorzugt, der entsprechende Reflex eher entwickelt. Die Schwere des ganzen Bildes erklärt sich nach Roelofs so, daß entweder nur der Fixationstonus abgebaut (wie beim latenten Nystagmus) oder auch eine Asymmetrie der niederen optischen und nicht-optischen Reflexe vorhanden ist, was auch einseitig vorkommt. Nach den klinischen Befunden kann die Zwangshaltung monocular (wie bei stärkerer Schielstellung oder monocularer Amblyopie) oder binocular verankert sein (wie beim latenten Nystagmus).

Art und Umfang des primitiven Systems, das uns die Unterscheidung zwischen angeborenen und erworbenen Bewegungsstörungen ermöglicht, können wir durch genaue Analyse verschiedenartiger senso-motorischer Leistungen weiter abgrenzen. Bei den angeborenen Störungen kommt

ein einfacher Abbau aller geprüften Leistungsqualitäten, so daß diese als solche nicht mehr differenzierbar wären, nicht vor; auch in unseren Fällen mit heftigem, alle Leistungsqualitäten überlagernden Nystagmus wurde die Frequenz der Rucke mit dem Erscheinen der bewegten Streifenfläche variiert, die Einstellbewegungen — zwar flach und verlangsamt ausgeführt — waren herauszufinden, und die Zählbewegungen blieben an den Führungs-Exkursionen wenigstens angedeutet faßbar (Fälle 19, 22). Hingegen erkennt man im Oculogramm in Funktionsstufen die jeweils verwirklichte Asymmetrie, die den einzelnen Leistungsqualitäten ihr eigenes Gepräge geben kann. Besonders häufig tritt das Prinzip der lateral-beidäugigen Ergänzung hervor. In den Fällen mit (latentem) Abduktionsnystagmus sieht jedes Auge die jeweils zur Mittellinie gerichtete Bewegung besser, bzw. beherrscht die langsame Führung zur Abduktion nicht; optokinetisch ist ebenfalls Abduktionsnystagmus leichter oder ausschließlich auszulösen, wobei es sich in schweren Fällen um den unveränderten Spontannystagmus handelt. Werden die Streifen von der Mittellinie fortbewegt, so fehlt entweder jede Bewegung (Fälle 18, 20, 21), wobei allerdings unter Schwellenbedingungen häufig einige ungeschickte Rucke zu sehen sind, oder der Spontannystagmus verstärkt sich mit der Abduktion des Auges, die durch die Streifenführung begünstigt wird: sog. inverser optokinetischer Nystagmus (Brunner) (Fälle 16, 17, 19, 20, 22). Binocular übernimmt das günstige Auge, das in der gerade laufenden Bewegungsrichtung über die normalere Reaktion verfügt, die Führung. Auch das Erfassen des Punktes ist nur binocular mit einigermaßen vollständiger Augenruhe möglich (Fall 23), und schließlich können auch die Einstell- und Zählbewegungen dem Prinzip der binocular-lateralen Ergänzung unterliegen; ja sogar bei Schielstellung kann sich binocular die zur Abduktion vorhandene Sakkadierung des führenden Auges glätten, da das sonst schielende einspringt (Fall 19 und 23). Bei heftigem Nystagmus können die Zählbewegungen monocular vollständig von feinsten Abduktionszitterschlägen verdrängt sein, während binocular die typischen Zähnchen hervortreten (Fall 20), da das adduzierende (linke) Auge zum Lesen benutzt wird. (Umgekehrt erweist sich bei den hypokinetischen Störungen die starre Adduktionsführung als hinderlich, so daß binocular das gerade abduzierende Auge führen muß.) — Die horizontal gerichtete Massenbewegung im Sinne der Déviation conjuguée läßt sich in ähnlicher Weise analysieren. Nur die bei Vertikaldivergenz auftretende rotatorische Bewegungskomponente wird mit unserer Anordnung nicht ausreichend berücksichtigt.

Wie man sieht, betrifft der Abbau sehr unterschiedliche Qualitäten; die optokinetische Drehstarre zur Adduktion wurde bereits von Ohm beschrieben, die abweichende Einstellung der Macula und die Leseschwierigkeiten sind beim Schielenden ebenfalls bekannt und kürzlich

von Mackensen elektrooculographisch dargestellt. Weniger bekannt ist aber, daß auch im Bereich der Einstellbewegungen die charakteristische Blickstörung am deutlichsten ausgeprägt sein kann. In allen Stufen fällt ferner die Langsamkeit oder Unmöglichkeit der Bewegungen auf, die aber mit Übbarkeit und Ermüdbarkeit der Leistung verbunden ist. Und schließlich sei noch die primitive Wahrnehmung erwähnt, die ja auf der senso-motorischen Verhaltensweise beruht: So verschwimmt die Streifenfläche, wenn der oktokinetische Nystagmus nicht anspricht; der Punkt des Interesses geht bei Fixationsschwierigkeiten verloren, die Einstellreaktionen laufen verlangsamt ab, die Lesefähigkeit ist unzulänglich. Bei Nystagmuspatienten, deren Augen in mittlerer Entfernung relativ ruhig stehen, ist übrigens — im Gegensatz zur hypokinetischen Form der Amblyopie — die Lesefähigkeit besser als die Sehschärfe bei Fernblick. Für unser Thema erscheint es wichtig zu betonen, daß der Leistungsabbau nicht quantitativ sondern komplex-qualitativ verstanden gedeutet werden muß.

Über das Wesen der angeborenen Blickstörungen

Unsere Methode der Bewegungsprüfung in Leistungsstufen vermittelte ein Oculogramm, aus dem das Verhalten bei mehr aktiver und mehr passiver Umweltbeziehung ersichtlich war. Wir fanden: 1. Kombinationsformen von Hyper- und Hypokinese, auch wenn klinisch eine dieser Möglichkeiten im Vordergrund des Bildes stand; 2. Richtungsgebundenen Abbau der senso-motorischen Freiheit, die beiden Augen gleichsinnig oder gegensinnig betreffend; 3. Eine „Dissoziierung" des senso-motorischen Verhaltens, so daß in den einzelnen Stufen verschiedene Prinzipien der motorischen Unfreiheit und andere Möglichkeiten des asymmetrischen, richtungsabhängigen Verhaltens verwirklicht sein konnten.

Diese Befunde bilden eine Ergänzung zu den klinisch bekannten Symptomen der angeborenen Blicklähmungen, die nicht nur durch Parese oder Nystagmus ausgezeichnet sind, sondern günstige „Zwangshaltungen" einzunehmen pflegen. Diese sind nicht durch isolierte Augenbewegungen erreichbar, sondern nur im Rahmen komplexer asymmetrischer „Masseneinstellungen" (Peiper), in die Kopf, Hals und Rumpf einbezogen sind; im Falle einer vorwiegend nystagmischen Blickstörung stellen sie die relativ ruhige, im Falle einer Blickstarre die relativ bewegliche Haltungsmöglichkeit dar. Nach Muskens handelt es sich um phylogenetisch primitive „schraubenförmige" Asymmetrien. Zu ihnen gehören nach Chavasse auch die spiegelbildlich-primitiven Symmetrien des Schielenden. Die besondere Form der Umwelteinstellung gestaltet auch den peripheren sensorischen und motorischen Apparat, das senso-motorische Verhalten sowie die Genauigkeit der Gesichtssinn-

wahrnehmung. Die differenzierten Leistungen sind in der Zwangshaltung nystagmisch oder paretisch eingeengt, während die der allgemeinen Orientierung dienenden mehr schematischen, tonischen Anpassungen des Blickes (z. B. im Rahmen passiver Kopfdrehung prüfbar) ganz oder teilweise erhalten sein können.

Die jeweils verwirklichte Zwangshaltung wird also dadurch deutlich, daß sie beim ungezwungenen Umherblicken oder bei der Ausführung differenzierterer Leistungen spontan eingenommen wird.

Das sensomotorische Verhalten kennzeichnet damit den klinischen Typ, aber auch die Schwere der vorhandenen Blickstörung. Besonders schwer (und therapieresistent) sind diejenigen Formen, die in allen Stufen Hyper- und Hypokinese nebeneinander bieten; sie sind klinisch sowohl durch exzentrisches, unvollkommenes Haften („Fixieren") als auch durch Nystagmus ausgezeichnet und zeigen erhebliche Abartigkeiten des peripheren motorischen und sensorischen Apparates, wie Fibrose der Muskeln mit Blickfeldeinschränkung, Refraktionsanomalien und grobkörnige Anordnung des Funduspigmentes. Die 3 Formen der Zwangsablenkung (konjugierte Seitenablenkung, spiegelbildlich verteilte Asymmetrie und dissoziierte Höhenabweichung) sind gleichzeitig zu erkennen. Unbeeinflußbare absolute Asymmetrien wie Amblyopie und Korrespondenzmangel gehören ebenfalls zu dieser primitiven Ausbildungsstufe des Sehorgans.

Zusammenfassung

Die Arbeit geht von der Voraussetzung aus, daß in jeder Blickstörung ein hyperkinetisch-nystagmischer und ein hypokinetisch-paretischer Anteil zu finden ist; eine dieser beiden Komponenten pflegt allerdings im Vordergrund des klinischen Bildes zu stehen. Die elektrooculographische Methode ermöglicht es, im Rahmen einer Gesichtssinnprüfung in Funktionsstufen verschiedene Bewegungsabläufe wie optokinetischen Nystagmus, Fixationsverhalten, Einstellbewegungen und Zählbewegungen in einem Untersuchungsgang zusammenhängend zu analysieren und hyper- und hypokinetische Abweichungen zu registrieren. Zunächst werden 6 Fälle vorwiegend hypokinetischer Form erworbener Blickstörung dargestellt: Es handelt sich teils um mehr akute Ophthalmoplegien, teils um langzeitig ablaufende Prozesse. Die Konstellation der am peripheren Organ feststellbaren Bewegungsfälle läßt sich am besten als Abbau eines funktionellen Systems verstehen. Ähnliches gilt für eine 2. Gruppe erworbener, vorwiegend hyperkinetischer Blickstörungen (5 Fälle), die auf labyrinthäre oder cerebrale Schädigungen zu beziehen waren; die krankhaften Vorgänge sind nach neueren Anschauungen in verschiedene Schichten der zentralnervösen Steuerung zu lokalisieren. Kennzeichnend ist eine bestimmte, relativ günstige

„Zwangshaltung", die durch das starre Überwiegen eines niederen Automatismus zustande kommt; oft handelt es sich um eine asymmetrische Gleichgewichtslage. Zwei weitere Gruppen werden aus Patienten mit angeborenen Blickstörungen gebildet, die eine mit solchen mehr hypokinetischen, die andere mit solchen mehr hyperkinetischen Charakters (4 bzw. 8 Fälle). Aus den klinischen Befunden, aber auch aus den elektrooculographischen Ableitungen werden einfache senso-motorische Verhaltensweisen sichtbar, die im Sinne einer phylogenetisch primitiven Raumorientierung in sich harmonisch sind; von einem Leistungsversagen kann erst gesprochen werden, wenn höhere Anforderungen an das — bei den Primaten in der Ontogenese höchst individuell ausdifferenzierte — Sehorgan gestellt werden. Nystagmus oder Parese als Möglichkeiten senso-motorischer Unfreiheit können allein die höheren aktiven Leistungen oder schon die Stufen der einfachen Orientierung betreffen.

Literatur

Bielschowsky, A.: Die Motilitätsstörungen der Augen. In Handbuch der gesamten Augenheilkunde, Bd. VIII, S. 353ff.: Springer 1939. — Bing, R., u. R. Brückner: Gehirn und Auge. Basel: Benno Schwabe & Co. 1953. — Brunner, H.: Zur klin. Bedeutung der Inversion des optokinetischen Nystagmus. Albrecht v. Graefes Arch. Ophthal. **129**, 30 (1933). — Chavasse, B.: In Worth and Chavasse's Squint. London 1950. — Cogan, D. G.: A type of congenital ocular motor apraxia presenting jerky head movements. Amer. J. Ophthal. **36**, 433 (1953). — Cords, R.: Zur Pathologie der Führungsbewegungen. Albrecht v. Graefes Arch. Ophthal. **123**, 173 (1930). — Hess, W. R.: Die Organisation des vegetativen Nervensystems. Basel: Benno Schwabe & Co. 1948. — Jaensch, P. A.: Bewegungsstörungen der Augen bei Basedowscher Krankheit. Z. ges. inn. Med. **4**, 269 (1949). — Keiner, G. B. J., and C. O. Roelofs: Optomotor Reflexes and Nystagmus. The Hague 1955. — Kestenbaum, A.: Clinical Methods of Neuro-Ophthalmological Examination. New York: Grune and Stratton 1946. — Kunn, C.: Die angeborenen Beweglichkeitsdefekte der Augen. Deutschmanns Beitr. z. Augenheilk. **2**, 711 (1895). — Mackensen, G.: Zur klinischen Anwendung der Elektro-Nystagmographie. Klin. Mbl. Augenheilk. **126**, 685 (1955). — Das Fixationsverhalten amblyopischer Augen. Albrecht v. Graefes Arch. Ophthal. **159**, 200 (1957). — Blickbewegungen amblyopischer Augen. Albrecht v. Graefes Arch. Ophthal. **159**, 212 (1957). — Zur Theorie des optokinet. Nystagmus. Klin. Mbl. Augenheilk. **132**, 769 (1958). — Marchesani, O.: Basedowartige Symptome am Auge. Albrecht v. Graefes Arch. **152**, 553 (1952). — Meesmann, A.: Über ein Projektionsadaptometer zur subjektiven und objektiven Adaptometrie, Klin. Mbl. Augenheilk. **110**, 446 (1943). — Mittermeier, R.: Über den Wirkungsmechanismus des Vestibularsystems. Arch. Ohrenheilk. **154**, 141 (1944). — Muskens, L. J. J.: Das supravestibuläre System. Amsterdam 1934. — Ohm, J.: Zur Augenzitterkunde. 30. Mitt. Albrecht v. Graefes Arch. Ophthal. **129**, 526 (1933). — 31. Mitt. Albrecht v. Graefes Arch. Ophthal. **130**, 198 (1933). — 33. Mitt. Albrecht v. Graefes Arch. Ophthal. **131**, 108 (1934). — 35. Mitt. Albrecht v. Graefes Arch. Ophthal. **132**, 42 (1934). — Die Mikroneurologie des Auges und seiner Bewegung. Stuttgart: Ferdinand Enke 1943. — Papst, W., E. Esslen u. H. G. Mertens: Die oculäre

Muskeldystrophie. Klin. Mbl. Augenheilk. **132**, 691 (1958). — Pau, H.: Atypischer congenitaler Beweglichkeitsdefekt der Augen. Dtsch. Z. Nervenheilk. **160**, 93 (1949). — Piper, H. F.: Über die Ptosis als Leistungsabbau am Auge. Klin. Mbl. Augenheilk. **123**, 702 (1953). — Doppelseitige Trochlearisparese oder Hertwig-Magendiesche Schielstellung? Klin. Mbl. Augenheilk. **132**, 671 (1958). — Über die Grenzen der normalen und subnormalen Gesichtssinnleistung. Albrecht v. Graefes Arch. Ophthal. **160**, 131 (1958). — Trendelenburg, W.: Der Gesichtssinn. Berlin: Springer 1943. — Wiedersheim, O.: Über Nystagmus und seine Entstehung. Klin. Mbl. Augenheilk. **129**, 805 (1956). — Über die Entwicklung der Augenmotorik. Albrecht v. Graefes Arch. Ophthal. **161**, 109 (1959). — Wilbrand, H., u. A. Sänger: Die Beziehungen des Nervensystems zu den Lidern. In: Die Neurologie des Auges, Bd. I u. Erg.-Bd. I. München: J. F. Bergmann 1900 u. 1927. Zeemann, W. P. C.: Conservative treatment of strabismus. Docum. ophthal. (s-Grav.) **7/8**, 527 (1954).

Professor Dr. H. F. Piper, Universitäts-Augenklinik, Kiel

v. Graefes Archiv für Ophthalmologie 162, 166—177 (1960)

Aus der Universitäts-Augenklinik Halle (Direktor: Prof. Dr. G. Badtke) und der Universitäts-Augenklinik Leipzig (Direktor: Prof. Dr. R. Sachsenweger)

Die Variabilität des scheinbaren Schielwinkels

Von

R. Sachsenweger

Mit 12 Textabbildungen

I. Problemstellung und Methodik

Über die physiologische Variation des scheinbaren Schielwinkels sind bislang kaum Mitteilungen erfolgt. Das, was die Handbücher darüber zu berichten haben, geht in der Regel auf Messungen von Donders aus dem Jahre 1866 an nur einigen wenigen Augen zurück. Donders fand, daß bei Emmetropen der Winkel γ im Durchschnitt 5°, bei Hypermetropen 7—8°, bei Myopen 2° beträgt. Das gleiche berichtet Cords. Andere Autoren teilen in der Regel nur Einzelbefunde mit exzessiven Winkelwerten mit.

Daß größere repräsentative Reihenuntersuchungen über die Variation des scheinbaren Schielwinkels noch nicht veröffentlicht sind, muß einigermaßen verwundern, weil der Winkel γ routinemäßig letztlich bei jedem orthoptischen Status ermittelt wird, also jede Klinik an sich auch über ein größeres Material verfügt. Allerdings eignen sich diese Meßergebnisse schlecht zu einer statistischen Aufarbeitung, weil die bei der orthoptischen Untersuchung angewandten Methoden wohl praktischen Anforderungen genügen, für wissenschaftliche Auswertungen aber offensichtlich zu ungenau sind. Außerdem ist die Auswahl der Patienten in den orthoptischen Abteilungen der Kliniken hinsichtlich Alter und Refraktion einseitig, und die dort gewonnenen Resultate können dementsprechend nicht als repräsentativ angesehen werden.

Die im nachfolgenden veröffentlichten Ergebnisse über Messungen des scheinbaren Schielwinkels stützen sich auf 1339 Augen. Die Messungen erfolgten wahllos an stationären und ambulanten Patienten im Alter von 14—65 Jahren, die aus verschiedenen Gründen zu augenärztlichen Untersuchungen gekommen waren. Die Pupillen befanden sich zum großen Teil in Miosis, nur bei einem Teil der Patienten lag eine Homatropin-Mydriasis vor. Die Refraktion wurde durch Skiaskopie, die Hornhautkrümmung am Ophthalmometer nach Javal ermittelt.

Der scheinbare Schielwinkel wurde photographisch gemessen; die Methode ist eingehend in dieser Zeitschrift (Bd. 161, S. 391) beschrieben und diskutiert worden.

Um Fehler soweit als möglich zu exkludieren, wurden die Resultate nur von solchen Augen ausgewertet, bei denen sich bei der Messung für beide Seiten keine größeren Differenzen der ermittelten Winkel als 0,5° ergaben und keine Anisometropie über 3 dptr bestand. Die Fälle mit Anisometropie und mit größeren an Hand der Anamnese bzw. der Augenbefunde erklärbaren Unterschieden im scheinbaren Schielwinkel wurden gesondert zusammengestellt; über diese Fälle wird später berichtet werden.

II. Die normale Variation des scheinbaren Schielwinkels

Das Ergebnis der Reihenuntersuchung faßt das Häufigkeitspolygon und die Glockenkurve der Abb. 1 zusammen. Der dazugehörige Mittelwert wurde mit 4,32° errechnet; $\sigma = 2{,}31°$. Der nach links gezeichnete Schenkel des Polygons mit den kleinen positiven und den negativen Winkeln ist gering länger ausgezogen als der rechte Schenkel, die Glockenkurve dementsprechend etwas nach links verschoben. Doch diese Asymmetrie fällt nicht sehr ins Gewicht.

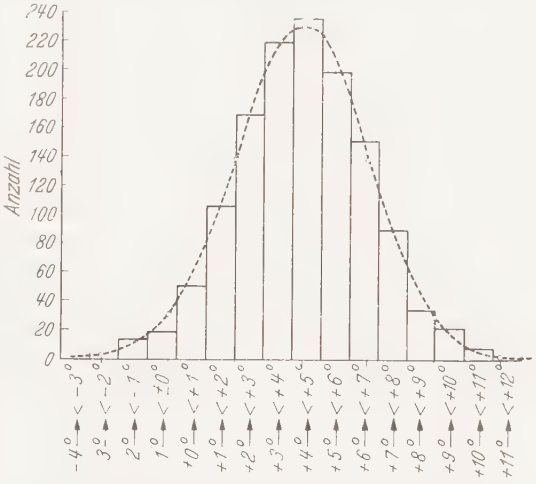


Abb. 1. Häufigkeitpolygon und Gaußsche Glockenkurve der Verteilung der scheinbaren Schielwinkel von 1339 Augen; Abszisse: Größe des scheinbaren Schielwinkels. Ordinate: Anzahl der Augen

Die Ursachen der immerhin beträchtlichen physiologischen Streuung der scheinbaren Schielwinkel sind sehr komplexer Natur und für den Einzelfall kaum befriedigend zu analysieren. Sie sollen hier eingehender besprochen werden, um eine Grundlage für die nachfolgende Erklärung der Variationen zu erhalten. Ausgeschlossen sind dabei von vornherein diejenigen Formen des scheinbaren Schielens, die nicht im optischen oder receptorischen System des Auges begründet liegen, sondern ihre Ursache in Anomalien des Augenumfeldes haben, beispielsweise bei Epicanthus, bei Blepharophimose, bei Narbenverziehungen verschiedener Ursachen, bei Hypertelorismus u. a. m. (vgl. Vogelsang und Dunkel). Naturgemäß können mit einer Photographie der Hornhautreflexbildchen diese Anomalien der Physiognomie, die vornehmlich auf der Größe der sichtbaren, nasal und temporal von der Cornea liegenden Skleraltriangel beruhen, nie erfaßt werden; das ist allein, wenn überhaupt, mit Hilfe der linearen Strabometrie möglich.

Die mit der Reflexbildchenmethode meßbaren Pseudostrabismen haben folgende Ursachen: 1. Irregularitäten des optischen Systems; 2. Verlagerungen der Macula, und 3. Veränderungen im Abstand Papille — Macula.

III. Irregularitäten des optischen Systems (Typ I)

Vorwiegend handelt es sich um die Dezentrierung der verschiedenen optisch wirksamen Flächen des Auges, die v. Helmholtz als erster

experimentell zu erfassen suchte und die v. Tschermak zu der Feststellung veranlaßte, daß eine eigentliche optische Achse im menschlichen Auge überhaupt fehle und man deswegen genötigt sei, an Stelle der fiktiven optischen Achse die vom Fixationspunkt zur Foveamitte laufende Blicklinie oder auch die Visierlinie zu setzen. Das Strahlenbündel, das mit senkrechter Verlaufsrichtung die Mitte der Cornea durchschneidet, trifft infolge prismatischer Ablenkung seitlich und höhenverschoben, und zwar temporal oberhalb des Schnittpunktes der optischen Achse mit der Retina am hinteren Pol des Bulbus auf die Netzhaut auf.

Bereits die Hornhaut ist dezentriert (Gulstrand), und zwar dadurch, daß die „optische Zone" der Hornhaut, die im Unterschied zur peripheren Randzone allein annähernd sphärischen Charakter trägt und etwa 4 mm Durchmesser hat, nicht genau zentral liegt, sondern nach außen und unten verschoben ist. Auch die physiologische Inklination der Linse ist hier zu nennen; nach Nordenson bildet die Achse der Linse mit der optischen Achse einen Winkel von maximal 3°, und zwar durchdringt die optische Achse Pupille und Linse gering temporal und oberhalb des Zentrums (Schober). Nach Tscherning kann sich bei Akkommodation der Grad dieser Dezentrierung ändern.

Nur in Ausnahmefällen wird jedoch durch Dezentrierungen im optischen System des Auges ein so großer Winkel ausgelöst, daß der Eindruck eines scheinbaren Schielens zwingend ist. Einen solchen Fall hat A. v. Graefe beschrieben; der Patient wies eine Schielstellung von etwa 10—15° nach innen und unten auf.

Eine Messung der Dezentrierungen des optischen Systems des Auges ist schwierig und übersteigt in jedem Falle selbst weitgehende klinische Möglichkeiten.

IV. Verlagerungen der Macula (Typ II)

Die durch Verlagerung der Macula ausgelösten Pseudostrabismen haben mit dem im vorangegangenen beschriebenen Typus gemeinsam, daß es sich im wesentlichen ebenfalls um eine Dezentrierung handelt, jedoch nicht des optischen, sondern des sensorischen Systems. Zum Unterschied zur nachfolgenden Gruppe ist dabei die Entfernung von der Macula zur Papille normal. Maddox führt auf eine solche dezentrierte Lage der Fovea in Anlehnung an die Messungen von Donders das Hauptkontingent der scheinbaren Schielfälle bei Hyperopien und Myopien zurück. Dem entspricht auch die Feststellung von Mauthner, daß in hypermetropen Augen der Abstand von Papille und Macula kaum anormal ist, hingegen die Macula vom hinteren Augenpol auffallend weit entfernt liegt. Auch im myopischen Auge ist der Abstand Macula—Papille selten erheblich verändert; daß bei Myopen der blinde Fleck zumeist näher am Gesichtsfeldzentrum liegt als bei Emmetropen,

hängt nach LAUBER zumeist mit dem Vorliegen eines Conus temporalis zusammen. Stärkere topische Aberrationen der Macula am hinteren Bulbuspol sind wohl ausnahmslos in den Bereich der Mißbildungen einzugliedern.

Normalerweise befindet sich die Macula nicht im Durchstoßpunkt der Augenachse, sondern ist nach unten und temporal, seltener nach nasal verschoben, gemäß Angaben von SCHOBER nach unten um 2—3° (= 0,6—1 mm), nach temporal bis 8° (= 2,5 mm), oder nach nasal bis 3° (= 1 mm). Es ist also eine kompensierende Bewegung nach unten und zumeist nach auswärts (Abb. 2), seltener nach einwärts notwendig. Bei der Mehrzahl der Augen kommt dadurch der Cornealreflex nasal vom Hornhautzentrum zu liegen.

Einen sehr instruktiven Fall, der zu diesem Typus zugehörig betrachtet werden muß, hat wiederum A. v. GRAEFE beschrieben: Es handelte sich um einen 22jährigen Mann, bei dem einseitig auf dem rechten Auge der Opticus in starker Exzentrizität in den Bulbus eintrat und einen scheinbaren Schielwinkel nach einwärts von 15° bedingte. Der Abstand Macula—Papille war regelrecht.

Abb. 2. Schematische Darstellung des physiologischen scheinbaren Auswärtsschielens durch Verlagerung der Macula temporal vom hinteren Bulbuspol beim Blick in die Ferne

V. Änderungen im Abstand Papille—Macula (Typ III)

Dieser Gruppe kommt deswegen ein besonderes Interesse zu, weil sie sowohl ophthalmoskopisch als auch durch Campimetrie des blinden Fleckes von den beiden anderen vorangegangenen Gruppen differenziert werden kann. Es ist unschwer abzuleiten, daß eine Vergrößerung des Abstandes zwischen Macula und Papille bei topographisch richtiger Lage der Papille zu einem scheinbaren Auswärtsschielen, eine Verkleinerung des Abstandes zu einem scheinbaren Einwärtsschielen führt (Abbildung 3).

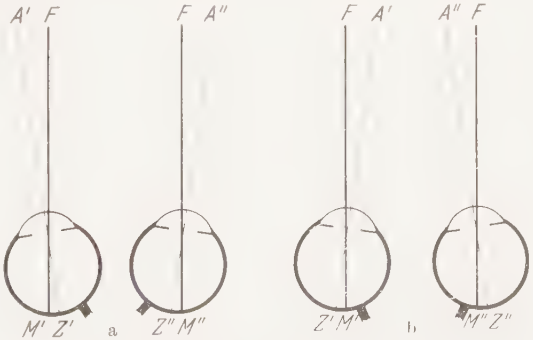


Abb. 3 a u. b. Scheinbares Auswärts- und Einwärtsschielen durch Veränderungen im Abstand Macula—Papille

Naturgemäß wird sich eine Vergrößerung bzw. eine Verkleinerung des Abstandes Macula—Papille nur dann als scheinbares Schielen zeigen, wenn damit eine Verschiebung der Macula hinsichtlich ihrer Lage zum

hinteren Augenpol verbunden ist. Liegt die Macula an richtiger Stelle und ist nur die Papille verschoben, dann resultiert ein scheinbares Schielen nicht.

Man wäre wohl berechtigt, diese Gruppe mit der vorangegangenen zu verschmelzen. Jedoch empfiehlt sich das deswegen nicht, weil sie klinisch und entwicklungsgeschichtlich eine wohlbegrenzte Einheit darstellt.

Daß sich eine Verschiebung der Macula bis auf die nasale Seite der Papille ergeben könnte, ist unwahrscheinlich. A. v. GRAEFE hat in anderem Zusammenhang allerdings einen solchen kurios anmutenden Fall erwähnt, dabei aber selbst zur Diskussion gestellt, ob es sich nicht um eine falsche Fixation gehandelt habe. (Literaturübersicht über Heterotopie der Macula bei HORWICH und LINFESTY, s. auch PUR.)

VI. Refraktion und scheinbarer Schielwinkel

Daß zwischen den Refraktionszuständen und der Größe des scheinbaren Schielwinkels feste Korrelationen bestehen, ist eine allgemeine

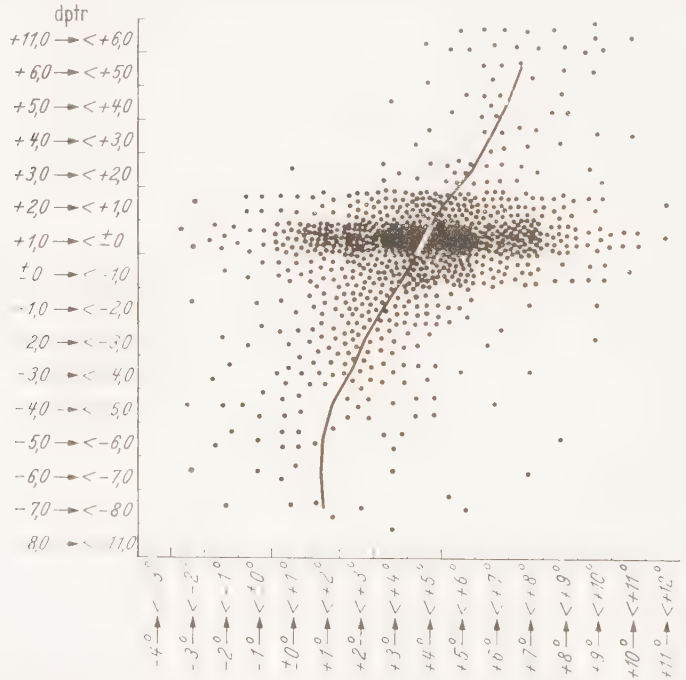


Abb. 4. Verteilung der scheinbaren Schielwinkel unter Berücksichtigung der Refraktion der Augen. Abszisse: Größe des scheinbaren Schielwinkels. Ordinate: Refraktion in dptr

klinische Erfahrung und geht auch aus dem Punktschwarm der Abb. 4 eindeutig hervor. Achsenmyope neigen zu einem kleinen positiven Schielwinkel oder zu einem scheinbaren Einwärtsschielen, Hyperope zu einem verstärkten scheinbaren Auswärtsschielen. Die Korrelations-

ellipsen für Überschreitungswahrscheinlichkeiten von 1% und 0,1% zusammen mit den beiden Regressionsgeraden bringt Abb. 5.

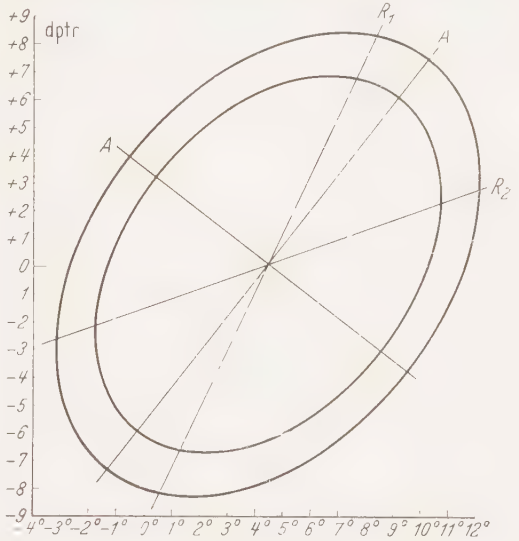


Abb. 5. Die Beziehungen zwischen Augenrefraktion und scheinbarem Schielwinkel von 1339 Augen: Korrelationsellipsen für Überschreitungswahrscheinlichkeiten von 1% und 0,1% und die beiden Regressionsgeraden. R 1 Regressionsgerade für die Abhängigkeit des scheinbaren Schielwinkels von der Refraktion (vgl. Mittelwertkurve in Abb. 4). R 2 Regressionsgerade für die Abhängigkeit der Refraktion von dem scheinbaren Schielwinkel A = Ellipsenachsen. Abszisse: Scheinbarer Schielwinkel. Ordinate: Refraktion in dptr

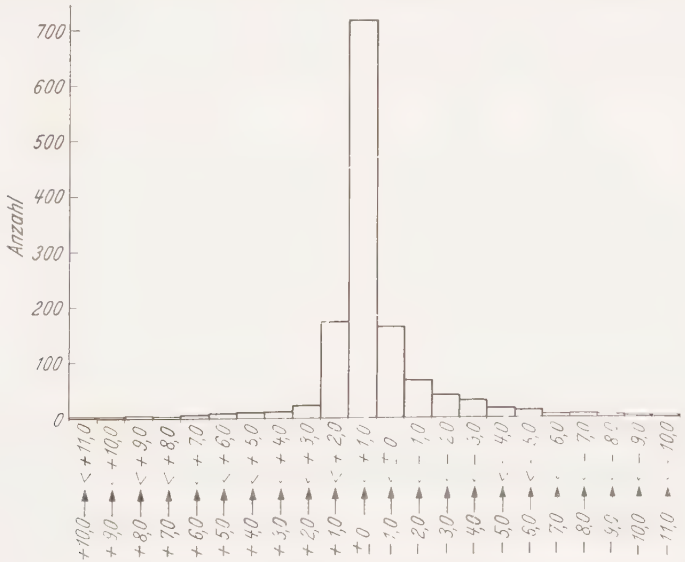


Abb. 6. Frequenzhistogramm der Refraktion von 1339 Augen, bei denen der scheinbare Schielwinkel photographisch gemessen wurde (vgl. Abb. 4)

Einige wenige exzessive Werte sind nicht mit berücksichtigt und bei der Errechnung der Mittelwertkurve exkludiert worden, da für sie — unabhängig von der Refraktion der Augen — der Faktor der Mißbildung zu sehr in den Vordergrund trat. Daß das bearbeitete Material insgesamt die in der Bevölkerung gewohnte Refraktionsverteilung aufwies, zeigt Abb. 6.

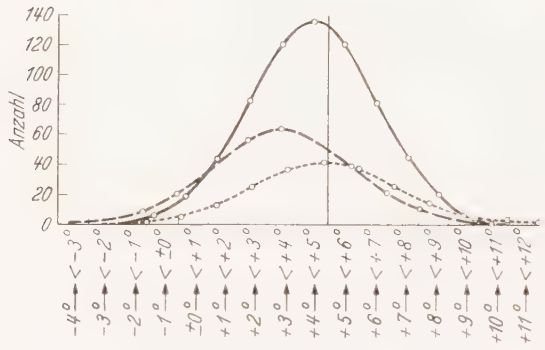


Abb. 7. Häufigkeitspolygone und Gaußsche Glockenkurven von 245 Augen mit einer Hyperopie von + 1,0 dptr und höher (- - - - -), von 721 Augen mit einer Refraktion von ± 0 bis + 1,0 dptr (——) und 372 Augen mit einer Myopie von ± 0 bis 11 dptr (— — —). Abszisse: Größe des scheinbaren Schielwinkels. Ordinate: Anzahl der Fälle

Abb. 7 weist die Verteilung der scheinbaren Schielwinkel bei den einzelnen Refraktionszuständen (Gaußsche Glockenkurve) aus, und zwar 1. für einen mittleren Refraktionsbereich (von + 1,0 dptr bis ± 0 dptr), 2. für Hyperopien über 1,0 dptr und 3. für Myopien. Auch hier ist die Korrelation zwischen Refraktion und scheinbarem Schielwinkel augenfällig.

Bei der korrelationsstatistischen Aufarbeitung der gewonnenen Meßresultate ergab sich ein Korrelationskoeffizient für das Gesamtmaterial von 0,41 und damit eine ausgezeichnete Sicherung des Zusammenhanges zwischen scheinbarem Schielwinkel und Refraktion mit einer außerordentlich geringen Irrtumswahrscheinlichkeit. Weitere statistische Angaben bringt Tabelle 1.

Tabelle 1. *Statistische Daten über die Abhängigkeit der Größe des scheinbaren Schielwinkels von der Refraktion des Auges*

	Anzahl der Augen	Mittelwert des scheinbaren Schielwinkels $\bar{x}$	Mittlere Streuung σ	Korrelationskoeffizient τ
Mittlerer Refraktionsbereich (± 0 bis + 1,0 dptr) . . .	721	4,51°	2,14°	—
Hyperopien über 1,0 dptr . .	245	4,83°	2,37°	0,35
Myopien	373	3,42°	2,33°	0,43

Die Ursachen für die Abhängigkeit von Refraktion und Pseudostrabismus sind vielgestaltig. Bereits DONDERS hat darauf aufmerksam gemacht, daß das physiologische scheinbare Auswärtsschielen des achsenemmetropen Auges schon bei einer Verlängerung der Bulbusachse abnehmen, bei Verkürzung der Bulbusachse hingegen zunehmen muß. In Abb. 8 sind diese Verhältnisse schematisch zur Darstellung

gebracht; der Abstand des Durchstoßpunktes der optischen Achse durch die hintere Sklera von der Macula wurde für alle 3 Beispiele konstant groß gezeichnet. Die Einstellbewegungen müssen, um die Gesichtslinien MF beider Augen parallel zu stellen, bei Achsenmyopen (b) kleiner sein als bei Achsenhyperopen (c), d. h. das scheinbare Auswärtsschielen ist bei Achsenhyperopen am größten.

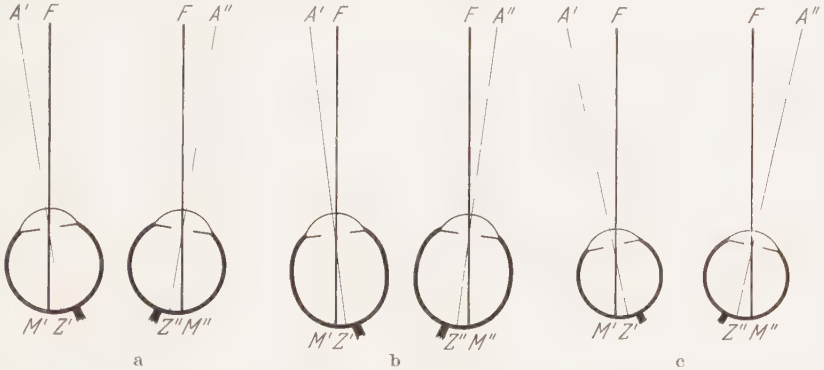


Abb. 8 a—c. Schematische Darstellung des Einflusses der Bulbuslänge auf die Größe des scheinbaren Schielwinkels bei gleichbleibendem Abstand der Macula vom Durchstoßpunkt der optischen Achse durch den hinteren Bulbuspol (s. Text)

VII. Der scheinbare Schielwinkel bei der Achsenmyopie

Wesentlich wirksamer als dieser rein mechanische Faktor dürften allerdings formative Elemente sein, die den Abstand Macula — Papille, aber auch den Abstand der Macula vom hinteren Augenpol bestimmen. Wie sehr beispielsweise die pathologischen Veränderungen der Achsenmyopie die Größe des scheinbaren Schielwinkels beeinflussen, zeigt Abb. 9, in der

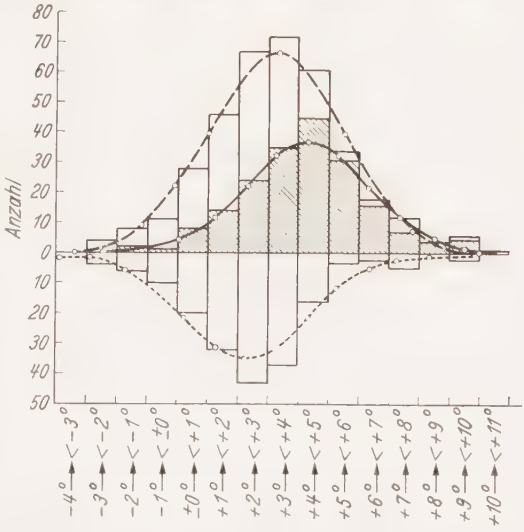


Abb. 9. Häufigkeitspolygone und Gaußsche Glockenkurven von 373 Myopen. Nach oben abgetragen: Alle myopen Augen (— — —) und Augen, die keine myopischen Augenhintergrundsveränderungen aufwiesen (——). Nach unten abgetragen: Diejenigen myopen Augen, die Augenhintergrundsveränderungen zeigten (- - - -)

die scheinbaren Schielwinkel der Myopen insgesamt nach oben abgetragen sind, desgleichen die scheinbaren Schielwinkel derjenigen myopen Augen, bei denen keine myopischen Fundusveränderungen registriert

wurden; die scheinbaren Schielwinkel der Augen mit myopischen Hintergrundsveränderungen sind mit entsprechender Gaußscher Glockenkurve nach unten abgetragen. Die Conusaugen zeigen einen kleineren scheinbaren Schielwinkel. Daß bei den Hyperopen ähnliche Verhältnisse vorliegen, ist wohl anzunehmen, jedoch wegen der Unmöglichkeit der Differenzierung von pathologischen Formen und Streuungsametropien kaum verläßlich zu eliminieren. Weitere statistische Daten bringt Tabelle 2.

Tabelle 2. *Statistische Daten über die Abhängigkeit der Größe des scheinbaren Schielwinkels von myopischen Fundusveränderungen*

	Anzahl der Augen	Mittelwert des scheinbaren Schielwinkels $\bar{\imath}$	Mittlere Streuung σ
Myope insgesamt	373	3,31°	2,24°
Myope ohne myopische Fundusveränderungen	193	4,28°	2,11°
Conusaugen	180	2,31°	2,06°

Ohne Zweifel braucht in achsenmyopen Augen mit myopischen Fundusveränderungen aber durchaus nicht immer eine Verschiebung der Größe des scheinbaren Schielwinkels nach der optischen Nullage hin oder darüber hinaus zu resultieren. Auch die durch die Myopie bedingte Bulbusform spielt dabei aller Wahrscheinlichkeit nach eine Rolle. Jeder Bulbustyp bei Myopie (Walzenform, Eiform, Birnenform usw.) kann eine andere Lage der Macula zur Augenachse verursachen.

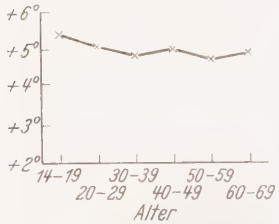


Abb. 10. Durchschnittswerte des scheinbaren Schielwinkels in den verschiedenen Lebensdezenien. Abszisse: Lebensjahre. Ordinate: Scheinbarer Schielwinkel in Winkelgrad

Auf den Einfluß myopisierender Faktoren dürften wohl auch die Unterschiede in der durchschnittlichen Größe der scheinbaren Schielwinkel für die verschiedenen Dezenien zurückzuführen sein (Abb. 10). Erst mit Abschluß der Achsenverlängerung in achsenmyopen Augen um die Mitte des 3. Lebensjahrzehntes ist eine Konstanz in der durchschnittlichen Größe der scheinbaren Schielwinkel festzustellen.

VIII. Hornhautrefraktion und scheinbarer Schielwinkel

Zwischen Hornhautrefraktion und scheinbarem Schielwinkel besteht keine Beziehung (Abb. 11). Bereits HEINE hat darauf aufmerksam gemacht, daß sich die vorderen Augenabschnitte selbst bei hochgradig achsenmyopen Augen mit schwersten Destruktionen am Fundus nicht

oder nur unwesentlich von normalen Augen unterscheiden, und dem entspricht auch der immer wieder erhobene Befund (Tron, Stenström), daß die Frequenz der Hornhautrefraktion und der Linsenrefraktion sich in achsenmyopen Augen binominal wie bei emmetropen Augen verhält.

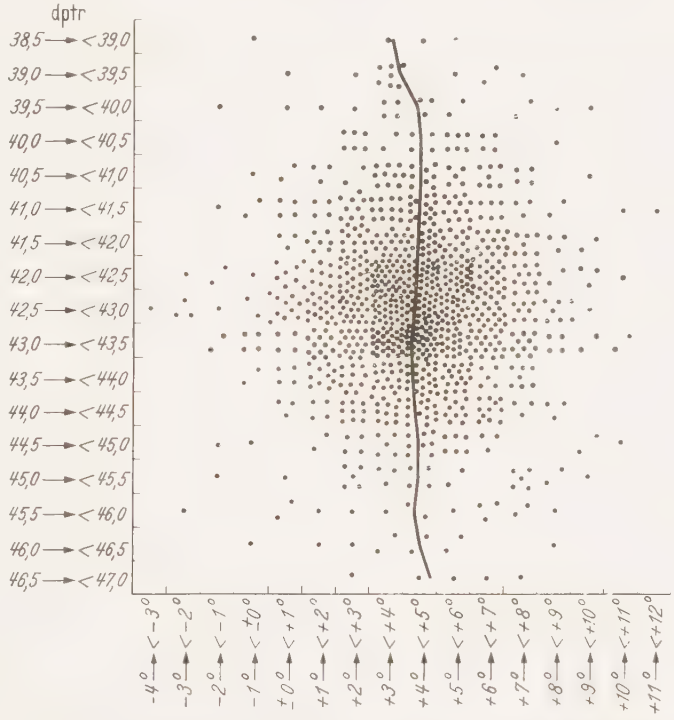


Abb. 11. Die Größe des scheinbaren Schielwinkels von 1044 Augen in Abhängigkeit von der Hornhautrefraktion. Abszisse: Größe der Schielwinkel in Winkelgrad. Ordinate: Größe der Hornhautrefraktion in dptr

Das soll nicht heißen, daß Hornhaut und Linse für die Bildung des scheinbaren Schielwinkels ohne Belang seien. Jedoch kommt diesen Komponenten offensichtlich für den scheinbaren Schielwinkel keine allgemeingültige, charakterisierende Rolle zu. Es liegt jedenfalls nahe zu folgern, daß die Ursache der Verschiedenartigkeit der scheinbaren Schielwinkel bei Emmetropen, Myopen und Hyperopen in erster Linie in Besonderheiten des Augenhintergrundes zu suchen ist.

IX. Scheinbares Höhenschielen

Beim scheinbaren Höhenschielen ist die biologische Variation verhältnismäßig gering (Abb. 12). Den bedeutendsten Einfluß auf die Größe des Schielwinkels scheint auch hier die dezentrierte Lage der Macula

zu haben. Physiologischerweise besteht ein geringgradiges scheinbares Abwärtsschielen.

Der errechnete Durchschnittswert ($\bar{x}$) des scheinbaren Höhenschielens betrug 2,46°, σ 0,90°. Abhängigkeiten des Grades des Höhenschielens von irgendwelchen Faktoren ergaben sich nicht.

Zusammenfassung

Es wird über Messungen des scheinbaren Schielwinkels an 1339 Augen berichtet. Die Messungen erfolgten nach einer photographischen Methode. Die Ursachen für die scheinbare Schielstellung werden diskutiert und dabei verschiedene Augentypen herausgestellt.

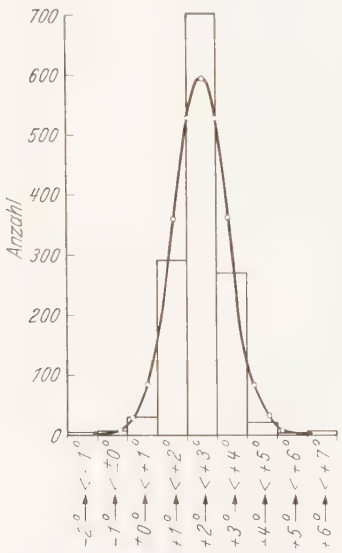


Abb. 12. Häufigkeitspolygon mit Gaußscher Glockenkurve des scheinbaren Höhenschielens bei 1339 Augen. Abszisse: Scheinbarer Schielwinkel in Winkelgrad. Ordinate: Anzahl der Fälle

Die statistische Aufrechnung des Gesamtmaterials ergab:

1. Die Größe des scheinbaren Schielwinkels zeigt eine statistisch gesicherte Abhängigkeit von der Refraktion: Mittelwert $\bar{x} = 4{,}32°$; mittlere Streuung $\sigma = 2{,}31°$.

2. Augen mit myopischen Hintergrundsveränderungen haben im Durchschnitt einen kleineren scheinbaren Schielwinkel als die anderen myopen Augen.

3. Im Laufe der ersten 3 Lebensjahrzehnte nimmt der scheinbare Schielwinkel im Durchschnitt ab. Erst nach dem 30. Lebensjahr zeigt sich eine Konstanz der Mittelwerte.

4. Zwischen Hornhautrefraktion und scheinbarem Schielwinkel bestehen keine Korrelationen.

5. Die biologische Variation hinsichtlich des scheinbaren Höhenschielens ist gering. Der scheinbare Höhenschielwinkel beträgt im Mittel 2,46°.

Literatur

Cords, R.: Der Winkel γ und das scheinbare Schielen. In Schieck-Brückners: Kurzes Handbuch der Ophthalmologie, Bd. III, S. 468f. Berlin 1930.

Donders: Die Anomalien der Refraktion und Akkommodation des Auges. Wien 1866.

Graefe, A. v.: Fall von scheinbarer Netzhaut-Inkongruenz durch anomalen Eintritt des Opticus. Albrecht v. Graefes Arch. Ophthal., Abt. I 1, 435 (1854).

Heine, L.: Beiträge zur Anatomie des myopischen Auges. Arch. Augenheilk. **38**, 277—290 (1899).
Horwich, H., and J. W. Linfesty: Pseudostrabismus caused by heterotopia of the macula. Arch. Ophthal. (Chicago) **56**, 194—206 (1956).
Lauber, H.: Das Gesichtsfeld. München 1944.
Maddox, E.: Die Motilitätsstörungen des Auges. Leipzig 1902.
Mauthner: Vorlesungen über optische Fehler des Auges. Wien 1876.
Pur, S.: Heterotopia of the optic nerve and of the macula. Čsl. Ofthal. **14**, 447—459 (1958). Ref. Zbl. ges. Ophthal. **77**, 143 (1959).
Sachsenweger, R.: Die photographische Messung des scheinbaren Schielwinkels. Albrecht v. Graefes Arch. Ophthal. **161**, 391—398 (1959).
Schober, H.: Das Sehen, Bd. I. Mühlhausen 1950.
Stenström, S.: Untersuchungen über die Variation und Kovariation des optischen Elementes des menschlichen Auges. Uppsala 1946.
Tschermak, A. v.: Einführung in die physiologische Optik. Wien 1947.
Vogelsang, K., u. E. Dünkel: Beitrag zum scheinbaren Schielen. Med. Kosmetik H. 11, 325—329 (1959).

Prof. Dr. R. Sachsenweger,
Universitäts-Augenklinik, Leipzig C 1, Liebigstr. 14

v. Graefes Archiv für Ophthalmologie 162, 178—192 (1960)

Aus der Augenabteilung des a. ö. Krankenhauses der Stadt Linz/Donau
(Vorstand: Prof. Dr. H. Rieger)

Zur Ätiologie der Retinitis exsudativa externa centralis (Rieger)

Von

H. Rieger

Im Jahre 1937 beschrieb Rieger zunächst 3, 1939 sodann insgesamt 5 Fälle einer „eigenartigen Erkrankung der Maculagegend", die er als Coatssche Retinitis der Maculagegend auffaßte. Die Erkrankung befällt meist jüngere, bislang anscheinend gesunde Personen und ist durch das plötzliche Auftreten eines meist gelblich-grauen, rundlichen, leicht erhabenen, etwa $^1/_2$—1 PD großen, in den äußeren Netzhautschichten gelegenen Herdes gekennzeichnet; dieser ist in den frischeren, wie auch in den schwereren Fällen zunächst noch durch ein mehr oder minder zartes Ödem der inneren Netzhautschichten verschleiert und weist an den Rändern fast stets die eine oder andere sichelförmige oder zackige, in den äußeren Netzhautschichten gelegene Blutung auf. Gelegentlich kann auch die Entwicklung des zentralen Herdes innerhalb eines in den tiefen Netzhautschichten befindlichen größeren Blutungsbereiches beobachtet werden. Für den weiteren Verlauf der Erkrankung ist das wiederholte Auftreten von Blutungen, von kleinsten drusenähnlichen sowie von retinitischen Herdchen am Rande oder in der Nachbarschaft des zentralen Herdes — u. U. mit Bildung circinata-ähnlicher Veränderungen — und schließlich von zarten Ausläufern besonders kennzeichnend. Entzündliche Glaskörpertrübungen können in schwereren Fällen das Netzhautleiden begleiten. Der zentrale Herd heilt meist mit einer gelblich-grauen flachen Erhabenheit ab, die von einem ziemlich breiten und ziemlich scharf begrenzten Aufhellungshofe eingesäumt ist; das Ausmaß der reaktiven Pigmentierung — insbesondere der des Randes des zentralen Herdes — entspricht meist dem der vorangegangenen Blutungen. Ausnahmsweise stellt der zentrale Restherd eine höhere, halbkugelige Vorwölbung dar. Die Erkrankung ist meist einseitig und zeigt keine deutliche Geschlechtsbevorzugung; ihr klinisches Bild und ihr durch Rückfallsneigung ausgezeichneter Verlauf ist wahrhaft „einprägsam" (Hruby 1949). Die der seinerzeitigen Arbeit (1939) beigegebenen Abbildungen stellen das Zustandsbild in einer auch heute noch gültigen Form dar.

Entsprechend dem mehr oder minder stark positiven Ausfalle der Mantouxschen Reaktion bei allen 5 beschriebenen Fällen und dem einwandfreien Nachweise von Tuberkelbakterien im strömenden Blute bei einem dieser Fälle, hielt ich es für angängig, in der Tuberkulose die

wichtigste und häufigste Ursache der Retinitis exsudativa externa centralis zu sehen. Deren Zustandekommen versuchte ich durch die Annahme von Bakterienembolien zu erklären, die gelegentlich von Streuungen auftreten könnten. Auf Grund weiterer eigener Erfahrungen schien mir jedoch auch die Herdbedingtheit des Zustandsbildes als möglich, in welcher Vermutung mich besonders Beobachtungen während meiner Tätigkeit in Prag bestärkten.

Von Mitteilungen aus früherer Zeit, die nachträglich als Fälle von Coatsscher Retinitis der Maculagegend betrachtet werden könnten, sei an die von Rieger (1929) beschriebene und als erbbedingt angesehene „Zapfenbildung in der Maculagegend" (s. auch Rieger 1951 a) sowie an den der Abb. 80 zugrundeliegenden und als fragliche tuberkulöse Erkrankung der Netzhautmitte aufgefaßten Fall des Adamschen Atlas (1912) erinnert. Vielleicht ist auch der „sonderbare", von Anthonisen (1936) als Periphlebitis retinae beschriebene Fall als Retinitis exsudativa externa centralis zu deuten.

Auf die Möglichkeit einer Beziehung dieser somit erstmals von mir beschriebenen Erkrankung der Maculagegend mit der Toxoplasmose wiesen bereits die Schilderungen der ersten mit erworbener Toxoplasmose des Erwachsenen in ursächlichen Zusammenhang gebrachten Augenhintergrundsveränderungen hin, wie sie etwa in den von Callahan (1945), Johnson (1946), Binkhorst (1946), Appelbaum (1947), Strong (1948), insbesondere aber von Ullerich (1949), Straub (1949) und Pillat (1950) mitgeteilten Fällen beobachtet worden waren.

So meinte Pillat (1951), daß wir „mit dem gleichen Recht, mit dem wir die Diagnose Chorioiditis tuberculosa oder syphilitica ohne Nachweis der Erreger nur nach dem Ausfall der serologischen Reaktion, nach dem Allgemeinbefund und nach dem klinischen Bild am Fundus machen", auch „bei positiven Toxoplasmosereaktionen und beim Vorhandensein der . . . typischen Fundusveränderungen auch Toxoplasmose als Ursache der Retinochorioiditis bei Kindern und Erwachsenen annehmen dürfen." Demgegenüber kam Rieger (1951 a) zu dem Schlusse, es wäre zwar durchaus möglich, daß die von ihm zunächst in Wien beobachtete „Coatssche Retinitis der Maculagegend" für Toxoplasmose spezifisch sein könnte und damit als „Retinitis toxoplasmotica adultorum" anzusprechen wäre, es würden aber die bisher vorliegenden klinischen Beobachtungen und die noch nicht genügend gesicherte Serodiagnostik der Toxoplasmose für die endgültige Klärung dieser Frage noch nicht ausreichen. Es wäre daher bei Kranken mit dem oben aufgezeigten Zustandsbilde „in gleicher Weise nach Anhaltspunkten für Tuberkulose, fokale Infektion und Toxoplasmose zu fahnden, wobei die schließlich anzunehmende Ätiologie eben von dem Ergebnisse der Durchuntersuchung abhinge".

Auf Grund weiterer auslesefreier eigener Beobachtungen einschlägiger Fälle wies freilich auch Rieger (1951b, 1952) darauf hin, daß diese die Retinitis exsudativa externa centralis und ihre Folgezustände mit immer größerer Wahrscheinlichkeit als ein für die Toxoplasmose — und hier wieder insbesondere für die erworbene Toxoplasmose des Erwachsenen — kennzeichnendes und damit spezifisches Krankheitsbild erscheinen lassen. In diesem Sinne bezeichnete F. Müller (1954) die geschilderten Augenhintergrundsveränderungen kurzweg als „Retinitis centralis toxoplasmotica".

Darüber hinaus aber hatte Rieger schon seinerzeit (1952), wie auch später (1955) auf das in diesen Fällen gehäufte Vorliegen von chronischer Tonsillitis aufmerksam gemacht und diesen Sachverhalt in dem Sinne gedeutet, daß die fokale Infektion insofern einen Wegbereiter der Toxoplasmosis adultorum acquisita darstellen könnte, „als sie einerseits die Widerstandskraft des Gesamtorganismus gegenüber dem eingedrungenen Erreger herabsetzt und andererseits durch die Neigung zu Gefäßspasmen dessen Ansiedlung im Capillarsystem des Auges im allgemeinen und der Netzhaut im besonderen begünstigt".

Wie stellt sich die Sachlage hinsichtlich der vermuteten Toxoplasmosespezifität der Retinitis exsudativa externa centralis (Rieger) nun heute dar?

Wir verfügen derzeit über 50 auch klinisch durchuntersuchte Fälle von Coatsscher Retinitis der Maculagegend. In 2,0% dieser Fälle war der *Sabin-Feldman-Test* negativ, in 14,0% mit einem Titer von 1:4 und in 84,0% mit Werten zwischen 1:16 und 1:1,024 — also einwandfrei — positiv. In der letztgenannten Gruppe war auch der Frenkelsche Hauttest stets einwandfrei positiv verlaufen.

Um unerquicklichen Auseinandersetzungen über die Zulässigkeit der Verwertung der Fälle mit einem Titer von 1:4+ von vornherein aus dem Wege zu gehen, wurden solche als „unsicher" von den als „einwandfrei" angesprochenen Werten mit Titerwerten zwischen 1:16 und 1:1,024 abgetrennt und den negativen Fällen zugezählt. Daß freilich diese Verfahrensweise grundsätzlich nicht richtig ist, wurde von uns selbst (1952) wie auch von anderen Autoren wie Thalhammer (1957) u. a. wiederholt betont. Kann doch ein Titerwert von 1:4+ sowohl als Dauerbefund bestehen bleiben, wie wir dies des öfteren feststellen konnten, als auch lediglich einen Durchgangswert darstellen, und zwar bei ansteigendem Titer ebenso wie bei abfallendem. Ja selbst ein nur ein einziges Mal nachgewiesener negativer Titer berechtigt noch nicht zu bindenden Schlüssen. Die folgenden eigenen Beobachtungen mögen dies veranschaulichen:

Bei dem 31jährigen Josef L. mit schwerer Vasculitis retinae und Glaskörperblutung fand sich am 8. 12. 54 im Sabin-Feldman-Test ein Titer von 1:4+, am 21. 1. 55 aber von 1:64+, wobei der Titer in der Komplementbindungsreaktion nach

Tabelle 1. *Aufgliederung der 50 Beobachtungen von Retinitis exsudativa externa centralis nach dem Ausfall der Mantoux-Reaktion und des Sabin-Feldman-Testes sowie nach dem Geschlecht*

Tuberkulin-Reaktions-gruppe	Geschlecht	Sabin-Feldman-Test							S	Σ
		neg	1:4	1:16	1:16/64	1:64	1:256	1:1.024		
H—	♂	–	2	5	1	2	–		10	23
B—	♀	–	1	6	–	5	1	–	13	
H+	♂	—	2	1	—	–	–	–	3	4
B—	♀	—	—	—	—	1	–		1	
H+	♂	1	—	2	—	1	–	1	5	9
B+	♀	—	—	1	—	2	1	—	4	
H—	♂	—	—	1	1	2	—	—	4	14
B+	♀	–	2	3	1	4		—	10	
S	♂	1	4	9	2	5	–	1	22	50
	♀	—	3	10	1	12	2		28	

H = Mantoux-Reaktion auf humanes, B = Mantoux-Reaktion auf bovines Tuberkulin.

Westphal auf 1:128 angestiegen war. Am 7. 2. 55 betrug der Titer im SFT 1:64/256, während er in der KBR bereits auf 1:2 abgefallen war. Nach der am 15. 3. 55 durchgeführten Tonsillektomie und entsprechender Behandlung war der Titer im SFT am 1. 6. 55 bereits auf 1:16/64 abgesunken. Hätten wir es bei der ersten Blutabnahme am 8. 12. 54 bewenden lassen, wäre die toxoplasmotische Genese der Erkrankung — die Mantouxsche Reaktion sowohl auf humanes, wie auf bovines Tuberkulin, war negativ verlaufen — niemals erkannt worden.

Bei der 35jährigen Brunhilde H. mit typischer Retinitis exsudativa externa centralis o. s. betrug der Titer im SFT am 20. 6. 51 1:16, um nach entsprechender Behandlung am 20. 10. 51 negativ zu werden. Gelegentlich eines Rückfalles der Erkrankung wurde am 18. 2. 52 ein Titer von 1:4, am 6. 11. 58 ein solcher von 1:64 festgestellt. Hier stellten demnach negativer und niedrigster Titer vorübergehende Werte dar, die bei Unkenntnis des früheren und des späteren Titers leicht hätten zu falschen Schlußfolgerungen führen können.

Was nun die 8 einschlägigen Beobachtungen mit „unsicherem" oder negativem Sabin-Feldman-Test im einzelnen anlangt, wiesen 4 von diesen zwar einen Titer von nur 1:4+ auf, zeigten aber gleichzeitig einen einwandfrei positiven Frenkelschen Hauttest und könnten daher mit gutem Grunde gleichfalls als toxoplasmosepositive Fälle gezählt werden. Bei einem Titer von 1:4 wiesen 2 Fälle einen fraglichen und 1 Fall einen negativen Hauttest auf, wie dies bei so niedrigen Titerwerten nicht selten beobachtet wird (Rieger 1952). — In einem einzigen, klinisch übrigens einwandfreien Falle, waren — bei allerdings nur zweimaliger Prüfung — sowohl Haut- als auch Serumtest negativ; die Mantouxsche Reaktion sowohl auf humanes, wie auch auf bovines Tuberkulin war positiv; es bestand eine chronische Tonsillitis chronica leichten Grades.

Da somit aus dem angegebenen Grunde auch die einen positiven Hauttest aufweisenden Fälle mit einem Titerwerte von 1:4+ als „unsicher" gewertet wurden, stellt der für die „einwandfreien" Fälle angegebene Hundertsatz von 84,0% einen Mindestwert dar. Da die gleiche Verfahrensweise auch bei unseren Untersuchungen über die Ätiologie der entzündlichen Erkrankungen der Uvea (1959) eingehalten wurde, sind die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit mit den dort gewonnenen streng vergleichbar.

Wenn auch gewiß den Ergebnissen serologischer Testverfahren im Einzelfalle keine unbedingte ursächliche Beweiskraft einzuräumen ist und es mit Siegert (1955) auch heute noch keineswegs ohne weiteres angängig erscheint, „auf dieser Basis erscheinungsbildlich uniforme Augenerkrankungen als erregerspezifisch zu erklären", ist doch der bei unseren Fällen von Retinitis exsudativa externa centralis festgestellte Hundertsatz einwandfrei Toxoplasmoseinfizierter mit 84,0% auffallend hoch und liegt deutlich über jenen Werten, die wir selbst bei 200 Fällen von entzündlichen Erkrankungen der Uvea (69,0%), bei 47 Fällen von akuter Iritis (63,8%) insbesondere aber bei 21 Fällen von Retinitis centralis serosa (Kitahara) fanden (50,4%). Ähnlich hatte Siegert bei Patienten mit endogenen Augenerkrankungen einen eindrucksvoll höheren Hundertsatz (25,5%) stark positiver Seroreaktionen in der Westphalschen Komplementbindungsreaktion festgestellt als bei annähernd gleichaltrigen gesunden Hamburgern (13,5%). Auch Siegert neigt daher zu der Annahme, daß die Toxoplasmoseinfektion tatsächlich „für die Pathogenese endogener Augenentzündungen ätiologisch bedeutsam werden kann". Für einen einschlägigen Fall konnte übrigens Rieger schon 1952 eine Titerwertkurve erstellen.

In diesem Zusammenhange sei ferner darauf verwiesen, daß nicht nur bei Fällen von Toxoplasmosis congenita mit Rückfällen der retinochorioiditischen Veränderungen Toxoplasmen nachgewiesen werden konnten (Hogan, Zweigart und Lewis 1958), sondern daß Remky (1959) der Erregernachweis auch in einzelnen Fällen von Retinitis exsudativa externa centralis geglückt ist. Ein solcher aber wäre nach Pillat und Thalhammer (1957) als Beweis dafür anzusehen, daß auch die erworbene Toxoplasmose beim Menschen zu einer herdförmigen Erkrankung zu führen vermag, wobei diese sogar die einzige faßbare Manifestation der erworbenen Toxoplasmose darstellen könnte.

Die Aufgliederung der 50 Beobachtungen von Retinitis exsudativa externa centralis nach dem Ausfall der *Mantouxschen Reaktion* ergibt 23 Fälle (46%) mit negativem Ergebnis sowohl auf humanes wie auf bovines Tuberkulin, 4 Fälle (8%) mit positiver Reaktion auf humanes, 14 Fälle (28%) mit positiver Reaktion auf bovines und 9 Fälle (18%) mit positivem Ausfalle der Reaktion sowohl auf humanes als auch auf

bovines Tuberkulin (Tabelle 1). Welche klinische und ätiologische Bedeutung kommt diesen Befunden nun zu?

Entsprechend den beim Zusammentreffen zweier oder mehrerer Krankheitszustände („Kombinationskrankheiten". Franke 1960) gegebenen Möglichkeiten könnte es sich bei den sowohl toxoplasmose- als auch tuberkulosepositiven Fällen von Retinitis exsudativa externa centralis entweder um das Vorliegen zweier oder mehrerer gleichgeordneter Krankheiten handeln, die am Zustandekommen des klinischen Bildes in annähernd gleichem Ausmaße beteiligt sind, oder aber es stellt die eine Erkrankung die Hauptkrankheit und die andere — oder auch die anderen — eine mehr oder minder „inaktive" Begleitkrankheit dar (Franke 1953).

Gegen die Annahme, daß beide Infektionen in gleichem Maße als ursächlich wirksame Faktoren in Betracht zu ziehen wären, spricht zunächst die Tatsache, daß nur bei rund der Hälfte der Fälle eine Durchseuchung mit Tuberkulose nachgewiesen werden konnte; sodann die Feststellung, daß der Anteil der Tuberkulinpositiven bei der Retinitis exsudativa externa centralis mit 54,0% praktisch ebenso hoch ist wie bei der Iritis acuta (30 unter insgesamt 47 Fällen unseres Beobachtungsgutes entsprechend 53,1%) und schließlich die klinische Erfahrung: Es fanden sich bisher bei den tuberkulinpositiven Fällen weder Anhaltspunkte für eine stärkere Mitbeteiligung der Aderhaut, eine über das übliche Maß hinausgehende Rückfallsneigung noch ein langwierigerer Verlauf als bei den tuberkulinnegativen Fällen; auch scheint — entgegen einer früher geäußerten Vermutung — die Hautallergie gegenüber Toxoplasmin bei den tuberkulinpositiven Fällen kaum stärker als bei den tuberkulinnegativen zu sein.

Der Titer im Sabin-Feldman-Test erscheint jedoch bei den tuberkulinpositiven Fällen mit einem Durchschnittswerte von 1:85 deutlich höher als bei den tuberkulinnegativen (1:43), wie dies in gleicher Weise auch bei den Fällen von Iritis acuta unserer Beobachtung festgestellt werden konnte. Bei diesen lag übrigens die Titerhöhe mit 1:28,2 bei den tuberkulinfreien und 1:47,4 bei den tuberkulinpositiven Beobachtungen an sich schon niedriger als bei den Netzhautfällen, was hinsichtlich der ätiologischen Bedeutung der Toxoplasmose für die Retinitis exsudativa externa centralis nicht ohne Belang sein dürfte.

Diese bei den tuberkulinpositiven Fällen festgestellte Titererhöhung im Sabin-Feldman-Test entspricht wohl im wesentlichen den bei Tuberkuloseinfizierten gewonnenen allgemeinen Erfahrungen. Es dürfte übrigens nicht nur die tuberkulöse Infektion eine geringere Widerstandsfähigkeit gegenüber der Infektion mit dem Toxoplasma gondii, sondern auch umgekehrt die toxoplasmotische Infektion eine solche gegenüber der Infektion mit dem Tuberkelbakterium mit sich bringen (Keller

u. Vivell 1952). Auch werden nach unseren Erfahrungen (Rieger 1952c) in Fällen mit einer derartigen Mischinfektion Tuberkulinkuren anscheinend schlecht vertragen. Wir hatten daher die Durchführung von Tuberkulinkuren auch aus diesem Grunde schon zu einer Zeit aufgegeben, als solche noch durchaus üblich waren.

Schließlich stellt das verhältnismäßig häufige Vorkommen tuberkulinpositiver Toxoplasmotiker auch die Erklärung dafür dar, daß wir 1937/39 bei den ersten von uns in Wien beschriebenen Fällen von Coatsscher Retinitis der Maculagegend nicht nur mehr oder minder stark positive Mantoux-Reaktionen erhielten — ähnliches gilt auch für die Beobachtungen Pillats (1951) —, sondern daß wir in einem dieser Fälle nach Durchführung einer Tuberkulinkur auch einwandfrei Tuberkelbakterien im strömenden Blute nachweisen konnten. Es macht dies somit auch verständlich, daß wir zu einer Zeit, wo von der Möglichkeit der Erkrankung des Menschen an Toxoplasmose in Europa noch nichts bekannt war, diese von uns beschriebene „eigenartige Erkrankung der Maculagegend" (Rieger 1939) als eine tuberkulogene Erkrankung aufzufassen geneigt waren.

Wenn somit hinsichtlich des in unseren Fällen bestehenden Verhältnisses von Toxoplasmose und Tuberkulose der Toxoplasmose eher der Rang der Hauptkrankheit und der Tuberkulose eher der einer mehr oder minder „inaktiven" Begleitkrankheit beizumessen sein dürfte, brachte die planmäßige Durchuntersuchung der Beobachtungen als weiteres Ergebnis eine gewisse Bestätigung unserer seinerzeitigen Angabe (Rieger 1952, 1955), daß die Fälle von Retinitis exsudativa externa centralis überraschend häufig von einer Tonsillitis chronica begleitet zu sein scheinen.

Von unseren 50 Fällen mit Coatsscher Retinitis der Maculagegend wiesen nämlich 34 — entsprechend 68% — deutliche Zeichen von chronischer Tonsillitis auf, die in 15 Fällen — entsprechend 30% — zur Tonsillektomie führten. Von diesen 34 Fällen zeigten 5 einen negativen oder unsicheren, 29 hingegen einen einwandfrei positiven Titer im Sabin-Feldman-Test (Tabelle 2).

Der Vergleich mit unseren Fällen von Iritis acuta (1959) zeigt allerdings, daß dieser hohe Hundertsatz von begleitender chronischer Tonsillitis nicht eigentlich die Retinitis exsudativa externa centralis an sich, sondern die toxoplasmosepositiven Fälle überhaupt auszeichnet. So fanden sich nicht nur unter den 42 einwandfrei toxoplasmosepositiven Beobachtungen von Retinitis exsudativa externa centralis 29 Fälle mit deutlichen Zeichen von Tonsillitis chronica — entsprechend 69,0% —, sondern auch 21 Fälle mit chronischer Tonsillitis unter 29 einwandfrei toxoplasmosepositiven Beobachtungen von akuter Iritis, was einem Hundertsatz von 72,4% entspräche. Es steht somit fest, daß zwischen

Tabelle 2. *Aufgliederung der Beobachtungen nach dem Ausfall des Sabin-Feldman-Testes und der Mantoux-Reaktion sowie nach dem Tonsillenbefunde*

Tonsillen-Befund	Sabin-Feldman-Test neg. oder 1:4					Sabin-Feldman-Test 1:16 bis 1:1,024					Σ
	—	H+B−	H−B+	H+B+	S	—	H+B−	H+B+	H−B+	S	
o. B.	1	1	—	—	2	3	1	2	3	9	11
Geringe Zeichen von T. chr.	—	—	1	—	1	1	1	1	1	4	5
Sichere Zeichen von T. chr.	1	—	1	1	3	8	—	1	5	14	17
TE	1	—	—	1	2	8	—	4	3	15	17
Σ	3	1	2	2	8	20	2	8	12	42	50

bestimmten, möglicherweise toxoplasmogenen Augenerkrankungen und chronischer Tonsillitis eine bemerkenswert hohe positive Korrelation besteht. Umgekehrt fanden sich unter 100 Patienten mit Tonsillitis chronica nicht mehr positive Befunde im Sabin-Feldman-Test, als dies bei der Durchschnittsbevölkerung der Fall ist (Dietzel 1954). Ebenso zeigten unter 50 unausgelesenen Kranken mit chronischer Tonsillitis unserer HNO-Abteilung (Vorstand: Prim. Dr. K. Krumpholz), bei welchen wir gleichzeitig mit der WAR auch den Sabin-Feldman-Test angestellt hatten, lediglich 26 Fälle (52.0%) einen einwandfrei positiven Titer (Tabelle 3).

Tabelle 3. *SFT-Titerwerte bei 50 unausgelesenen Fällen von Tonsillitis chronica*

neg	1:4	1:4/16	1:16	1:16/64	1:64	1:256	1:256/1,024	Σ
22	1	1	13	0	9	3	1	50

Welche klinische Bedeutung wäre nun der chronischen Tonsillitis in der Pathogenese der Retinitis exsudativa externa centralis beizumessen?

1. Die Tonsillitis chronica könnte die Folge des Umstandes sein, daß Erreger die Tonsillen als Eintrittspforte benützt haben.

Für eine Reihe von Keimen wie die Erreger des Typhus abdominalis, der Listeriose u. a. kann dies angenommen werden, für die Spirochaeta pallida, das Bakterium tularense sowie für das *Tuberkelbakterium*, insbesondere für den Typus bovinus, ist diese Möglichkeit erwiesen. Einen einzigartigen Befund dürfte jedoch der unserem Pathologen Doz. Dr. K. Pretl gelungene Nachweis konglomerierter, epitheloidzelliger, von einzelnen Langhansschen Riesenzellen durchsetzter Tuberkelknötchen in einer der Tonsillen darstellen, die wir zwecks Herdsanierung bei einer 52jährigen Patientin mit Iridocyclitis chronica simplex recidivans und Vasculitis retinae hatten entfernen lassen. Besonders bemerkenswert

ist, daß die Genannte nicht nur eine starke Mantouxsche Reaktion auf humanes (nach 48 Std Lösung IV ++, Lösung V+) und bovines Tuberkulin (nach 48 Std Lösung V+, Lösung VI+), sondern auch positive Toxoplasmoseteste aufgewiesen hatte (Frenkel-Test nach 24 Std +, nach 48 Std ++; Sabin-Feldman-Test 1:16). Für das Vorliegen eines Boeckschen Sarcoids bestand bei der Patientin kein Anhaltspunkt.

Entsprechend der schon vor Jahren (Rieger 1951a, c) geäußerten Vorstellung, daß auch die Erreger der *Toxoplasmose* als einer Schmutz- und Schmierinfektion die Tonsillen als Eintrittspforte benützen könnten, hatte ich am 9. 4. 51 Frau Dr. E. Ruschitzka, damals Assistentin am Path. Anat. Univ. Institut Prof. Dr. H. Chiari in Wien, eine Reihe von Tonsillen zum Zwecke der Untersuchung auf toxoplasmogene Veränderungen übergeben, die von Patienten meiner Abteilung mit toxoplasmoseverdächtigen Augenveränderungen, insbesondere der Uvea stammten. Wenn sich weder in dieser Untersuchungsreihe noch auch in späteren, von unserem Pathologen Dozent Dr. K. Pretl begutachteten Fällen von chronischer Tonsillitis bei toxoplasmoseverdächtigen Augenerkrankungen faßbare Anhaltspunkte für das Vorliegen toxoplasmotischer Veränderungen in den Tonsillen nachweisen ließen, teilten doch Kuchinka-Piringer, Martin u. Thalhammer kürzlich (1958) einen auf Toxoplasmose verdächtigen Befund einer kleinherdigen Epitheloidzellproliferation in einer Gaumenmandel mit. Das von Sim erstmals 1950 beschriebene Krankheitsbild der vornehmlich die Lymphdrüsen des Nackens, des Halses und der Achselhöhlen betreffenden lymphonodulären Toxoplasmose spricht gleichfalls dafür, daß die Toxoplasmen nicht so selten die Tonsillen als Eintrittspforte wählen. Schließlich sei erwähnt, daß Cole (1953) Toxoplasmen in einer Tonsille eines an Toxoplasmose verendeten Hundes und Cathie (1954) solche im Speichel eines an Lymphknotentoxoplasmose erkrankten Kindes nachweisen konnten.

Nach den bisherigen Erfahrungen scheinen demnach die vorerwähnten spezifischen Grundlagen der chronischen Tonsillitis Ausnahmsfälle darzustellen, während

2. In der Mehrzahl der Beobachtungen lediglich die bekannten chronisch-entzündlichen Veränderungen unspezifischer Natur vorliegen dürften. In welcher Weise aber kann nun die chronische Tonsillitis in diesen Fällen den Ablauf der Infektion mit dem Toxoplasma gondii beeinflussen?

a) Mit der chronischen Erkrankung der Tonsillen als eines Teiles des reticuloendothelialen Systemes ist offenkundig eine Herabsetzung der Abwehrkraft des Organismus auch gegenüber dem eindringenden oder bereits eingedrungenen Erreger der Toxoplasmose verbunden. Damit aber kann es in diesen Fällen anscheinend eher zur Manifestierung der bisher latent verlaufenen Toxoplasmose kommen als bei völlig gesunden Personen (Rieger 1951a, b). Mit einer solchen durch die Tonsillitis chronica bedingten Herabsetzung der Abwehrleistung ist aber auch

b) eine Abwehr-Fehlleistung verbunden. Diese kann sich einerseits in einer Fokalinfektion, andererseits in einer Fokalintoxikation äußern, wobei die erstere im Sinne einer echten bakteriellen Streuung, die letztere im Sinne einer allergischen Reaktion wirksam werden kann.

Als Ursache der Coatsschen Retinitis der Maculagegend — und damit auch als Erklärung für den für diese Erkrankung so überaus kennzeichnenden plötzlichen Beginn — hatte Rieger (1939) erwogen, daß es gelegentlich von Streuungen zu Erregerembolien in das Capillarnetz des maculanahen Netzhautgebietes kommen könnte, welche die von Berg (1919) und Rados (1921) bei der Retinitis exsudativa externa (Coats) nachgewiesenen Gefäßveränderungen im Sinne von Wucherungen des Endothels und rundzelligen Infiltrationen der Wandung der kleineren und kleinsten Netzhautgefäße hervorriefen und damit schließlich das Krankheitsbild der Coatsschen Retinitis der Maculagegend zur Folge hätten.

Diese Annahme Riegers erscheint auch heute noch durchaus erwägenswert, zumal ja gerade die die Fokalintoxikation auszeichnende Krampfbereitschaft der kleinen und kleinsten Gefäße in dieser Hinsicht Vorschub leistet. Ob allerdings für solche Erregerembolien, auch — von den chronisch-entzündlich veränderten Tonsillen ausgehende — Kokken in Frage kommen, wie dies Rieger auf Grund eigener Beobachtungen 1939, also zu einer Zeit erwogen hatte, da in Europa von der Möglichkeit der Erkrankung des Menschen an Toxoplasmose noch nichts bekannt war, muß dahin gestellt bleiben. Doch sind beste Sachkenner der Toxoplasmose geneigt, für diese das Auftreten wiederholter Erregerstreuungen als wahrscheinlich (Franke 1953, Mohr 1955) oder doch als möglich anzusehen (Thalhammer 1957), wie solche als Ursache der in Rede stehenden Netzhauterkrankung auch Pillat (1951) vermutet. Von welchen „Herden" diese Streuungen in unseren Fällen ausgehen mögen, erscheint allerdings noch ungeklärt. Im übrigen sei es erlaubt, an dieser Stelle auf die weitgehende Übereinstimmung in der Pathogenese der Coatsschen Retinitis der Maculagegend und der Encephalitis circumscripta metastatica verisimile toxoplasmotica (Rieger 1955) hinzuweisen, ohne auf nähere Einzelheiten einzugehen. Auf die Möglichkeit des Bestehens ursächlicher Beziehungen zwischen Toxoplasmose und Retinitis exsudativa externa (Coats) machten übrigens auch Francois, Rabaey und Evens (1956) sowie kürzlich F. Bauer (1959) aufmerksam.

Leider wurde bis heute kein einziger histologischer Befund einer sicheren Retinitis exsudativa externa centralis mitgeteilt, wie auch klinisch im maculanahen Netzhautgebiete Gefäßveränderungen, die einwandfrei für das Zustandekommen der in Rede stehenden eigenartigen Netzhauterkrankung verantwortlich zu machen wären, bisher vermißt wurden. Übrigens weisen Fälle von Retinitis exsudativa externa centralis nur selten an den größeren Netzhautgefäßen entzündliche Veränderungen auf. Das Vorkommen erregerspezifischer Gefäßveränderungen an sich erscheint jedoch nicht nur für die angeborene Toxoplasmose, sondern wohl auch für die erworbene Erwachsenentoxoplasmose als gesichert (Rieger 1951 u. 1955, Straub 1951, Schrader u. Westphal 1951, Weisse u. Krücke 1953, Carreras-Duran 1954), zumal auch bei der Encephalomyelitis toxoplasmotica des Tieres Gefäßveränderungen spezifischer Art nachgewiesen werden konnten (Cohrs 1952).

Das Vorliegen allergischer Veränderungen der Netzhautgefäße, wie sie insbesondere von der Periarteriitis nodosa her bekannt sind (Pillat 1957, Eger u. Hospes 1959 u. a.), erscheint demgegenüber unwahrscheinlicher, wenn auch die Entwicklung allergischer Gefäßveränderungen bei der Retinitis exsudativa externa centralis — insbesondere im Zusammenwirken toxoplasmogener, tuberkulogener und herdabhängiger Einflüsse — gewiß verständlich wäre.

Wenn somit weder Kokkenembolien, noch allergische Gefäßveränderungen mit Sicherheit mit der Entstehung der Retinitis exsudativa externa centralis in Verbindung gebracht werden können, dürfte die klinisch-ätiologische Bedeutung der chronischen Tonsillitis — wenigstens soweit dies unsere bisherigen Kenntnisse zu beurteilen gestatten — im allgemeinen über die einer Herabsetzung der Widerstandskraft im Sinne eines Vorschadens kaum hinausgehen.

Wenn nun von 42 einwandfrei toxoplasmosepositiven Fällen von Retinitis exsudativa externa centralis 9 zugleich eine positive Mantoux-Reaktion, 16 zugleich eine chronische Tonsillitis, 13 sowohl eine positive Mantoux-Reaktion als auch eine chronische Tonsillitis aufweisen und nur 4 weder die eine noch die andere Veränderung zeigen, könnte diese Sachlage vielleicht in der Weise gedeutet werden, daß die Infektion mit Toxoplasmose allein nur recht selten zu einer Coatsschen Retinitis der Maculagegend führt und im allgemeinen hierfür noch eine oder mehrere unterstützende Schädigungen die Voraussetzung sind, wie dies insbesondere für die Tonsillitis chronica zu gelten scheint.

Ein ähnliches Verhältnis ergibt übrigens auch die nach dem gleichen Gesichtspunkte vorgenommene Aufgliederung von 29 Fällen von einwandfrei toxoplasmosepositiver Iritis acuta:

Vier Fälle wiesen zugleich eine positive Mantoux-Reaktion, 9 Fälle zugleich eine chronische Tonsillitis, 12 Fälle sowohl eine positive Mantoux-Reaktion als auch eine chronische Tonsillitis auf, während nur 4 Fälle weder die eine noch die andere Veränderung zeigten.

Wenn wir nun versuchen, die eingangs gestellte Frage nach der Spezifität der Retinitis exsudativa externa centralis (Rieger) zu beantworten, ist auf die folgenden Punkte zu verweisen:

1. Die Retinitis exsudativa externa centralis (Rieger) ist in Klinik und Verlauf ein wohl gekennzeichnetes Zustandsbild.

2. Der in 84% unserer 50 Fälle festgestellte einwandfrei positive Ausfall des Sabin-Feldman-Testes ist nicht nur an sich außerordentlich hoch, sondern auch höher als bei den von uns untersuchten entzündlichen Erkrankungen der Uvea (69,0%), insbesondere aber höher als bei der Retinitis centralis serosa nach Kitahara (50,4%). Für einen Fall von Retinitis exsudativa externa centralis konnte schon seinerzeit eine Titerwertkurve erstellt werden (Rieger 1952).

3. Der Remky (1959) gelungene Nachweis des Toxoplasma gondii im Liquor cerebrospinalis einschlägig Kranker läßt nach allgemeiner Ge-

pflogenheit mit größter Wahrscheinlichkeit den Schluß auf die spezifische Ätiologie der Erkrankung zu. Daß die Augenerkrankung in diesen Fällen meist die einzig faßbare Äußerung der stattgehabten Infektion darstellt, spricht nicht dagegen (Pillat und Thalhammer 1957).

4. Der Umstand, daß unsere einschlägigen Fälle mit einwandfrei positivem Ausfall des Sabin-Feldman-Testes in beachtlichen Hundertsätzen entweder eine chronische Tonsillitis oder eine positive Mantoux-Reaktion oder aber beide Veränderungen zugleich aufweisen, kann dahin gedeutet werden, daß die Infektion mit Toxoplasmose nur unter bestimmten Bedingungen wie hohe Virulenz des Erregers und massive Infektion allein zum Ausbruch der Augenerkrankung führt, im allgemeinen jedoch eine Herabsetzung der Widerstandskraft im Sinne einer Vorschädigung zur Voraussetzung hat.

Zusammenfassend stellt daher die Retinitis exsudativa externa centralis (Rieger) mit größter Wahrscheinlichkeit ein für die erworbene Toxoplasmose des Erwachsenen spezifisches Zustandsbild, jedenfalls aber die für die genannte Allgemeinerkrankung am ehesten kennzeichnende Augenerkrankung dar.

Zusammenfassung

Eingangs wird das vom Verf. 1937/39 erstmals beschriebene Zustandsbild der Retinitis exsudativa externa centralis nochmals geschildert und das auf den Zusammenhang dieser Erkrankung mit der erworbenen Toxoplasmose des Erwachsenen bezügliche Schrifttum kurz dargestellt. Sodann wird über 50 unausgelesene eigene einschlägige Fälle berichtet: 2% dieser Beobachtungen wiesen einen negativen Sabin-Feldman-Test auf, in 14% der Fälle verlief dieser mit einem Titer von 1:4, in 84% mit einem solchen von 1:16 bis 1:1,024 positiv. Als Ergebnis der klinischen Durchuntersuchung werden die Beobachtungen nach dem Ausfall der Mantoux-Reaktion auf humanes und bovines Tuberkulin und nach dem Bestehen einer chronischen Tonsillitis aufgegliedert und die klinische Bedeutung der erhobenen Befunde eingehend erörtert, wobei diesen die Bedeutung von Vorschäden zukommen dürfte. Auf die bemerkenswerten Beziehungen zwischen den annahmegemäß toxoplasmogenen Augenerkrankungen und der chronischen Tonsillitis wird besonders verwiesen. Als Ursache der Retinitis exsudativa externa centralis kämen gelegentlich von Streuungen auftretende Erregerembolien in das Capillarnetz des maculanahen Netzhautgebietes in Frage, die in erster Linie auf Toxoplasmen zu beziehen sind. Abschließend werden die für die toxoplasmosespezifische Ätiologie des untersuchten Zustandsbildes sprechenden Beweisgründe zusammengefaßt. Nach diesen stellt die Retinitis exsudativa externa centralis (Rieger) die für die erworbene Erwachsenentoxoplasmose am ehesten kennzeichnende Augenerkrankung dar.

Literatur

Adam, C.: Ophthalm. Diagnostik, S. 226. Berlin u. Wien: Urban & Schwarzenberg 1912.

Anthonisen, H.: Über Periphlebitis retinalis. Acta ophthal. (Kbh.) **13**, 289 (1936).

Appelbaum, A.: Human toxoplasmosis. Ann. v est. Med. Surg. **1**, 323 (1947).

Bauer, F.: Über einen Fall von Retinitis exsudativa externa Coats. Albrecht v. Graefes Arch. Ophthal. **161**, 373 (1959).

Berg, F.: Beiträge zur pathologischen Anatomie der Retinitis exsudativa. Albrecht v. Graefes Arch. Ophthal. **98**, 211 (1919).

Binkhorst, C. D.: A case of toxoplasmosis in man. Ophthalmologica (Basel) **113**, 239 (1947).

Binkhorst, C. D.: Toxoplasmosis. Ophthalmologica (Basel)**115**, 65 (1948)

Binkhorst, C. D.: Toxoplasmosis. Leiden: Stenfert Kroese 1948.

Callahan, W. P.: The incidence of toxoplasmic infektion in the St. Louis area. Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.) **59**, 68 (1954).

Callahan, W. P., W. O. Russell and M. G. Smith: Human toxoplasmosis. Medicine (Baltimore) **25**, 343 (1946).

Carreras Durán, B.: Periflebitis de la retina y toxoplasmosis. Arch. Soc. oftal. hisp.-amer. **14**, 49 (1954).

Cathie, I. A. B.: Toxoplasma adenopathy in a child with isolation of the parasite. Lancet **1954**, 115.

Cohrs, P.: Frühstadien der Encephalomyelitis toxoplasmotica beim Tier. Dtsch. Z. Nervenheilk. **168**, 227 (1952).

Cole, C. R., J. A. Prior, F. L. Doncton, D. M. Chamberlain and S. Saslaw: Toxoplasmosis. III. Arch. intern. Med. **92**, 308 (1953).

Dietzel: Zit. nach F. Müller 1954, S. 49

Eger, W., u. K. Hospes: Herd- u. Allgemeinreaktionen des Organismus. Ärztl. Praxis **11**, 40, 1355 (1959).

Francois, J., M. Rabaey, L. Evens et E. de Vos: Etude histopathologique d'une rétinite de Coats probablement toxoplasmique. Ophthalmologica (Basel) **132**, 1 (1956).

Franke, H.: Toxoplasmose. In: Klinik der Gegenwart. München u. Berlin: Urban & Schwarzenberg 1953.

Franke, H.: Zum Problem der Kombinationskrankheiten. Ärztl. Prax. **12**, 7, 301 (1960).

Hogan, M. J., Ph. Zweigart and A. Lewis: Recovery of toxoplasma from a human eye. A.M.A. Arch. Ophthal. **60**, 548 (1958).

Hruby, K.: Über einige neuere Krankheitsbilder in der Augenheilkunde. Wien. klin. Wschr. **61**, 42, 693 (1949).

Johnson, L. V., N. Fried, C. C. Broaddus and H. Lamfrom: Use of neutralizing antibody test in diagnosis of human toxoplasmosis. Arch. Ophthal. (Chicago) **36**, 677 (1946).

Keller, W., u. O. Vivell: Über die klinische und epidemiologische Bedeutung des Antikörpernachweises gegen das Toxoplasma Gondii mit dem Sabin-Feldmanschen Farbtest. Z. Kinderheilk. **71**, 42 (1952).

Mohr, W.: Klinische und therapeutische Beobachtungen bei Toxoplasmose. Verh. Dtsche Ges. Inn. Med., 58. Kongr. 1952, S. 262.

Mohr, W.: Toxoplasmose. In Handbuch der inneren Medizin, Bd. 1/2, S. 730. Berlin: Springer 1952.

Mohr, W.: Die Toxoplasma Gondii-Infektion als latente Infektion und akute Krankheit. Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med., 60. Kongr. 1954, S. 611.

Müller, F.: Die Toxoplasmose des Auges. In: Toxoplasmose (G. Wildführ). Jena: Gustav Fischer 1954.

Pillat, A.: Das Fundusbild bei der frischen Toxoplasmose des Erwachsenen. Öst. Z. Kinderheilk. **6**, 38 (1951).

Pillat, A.: Zur Frage des Toxoplasmose-Vorkommens am Auge. Klin. Mbl. Augenheilk. **117**, 91 (1950).

Pillat, A.: Über allergisch-hyperergische Gefäßerkrankungen der Netzhaut. Ber. 61. Zus. Dtsch. Ophthal. Ges. Heidelberg 1957, S. 66.

Pillat, A., u. O. Thalhammer: Herdförmige Iridocyclitis als (einzige) Manifestation einer erworbenen Toxoplasmose. Albrecht v. Graefes Arch. Ophthal. **158**, 403 (1957).

Piringer-Kuchinka, A., I. Martin u. O. Thalhammer: Über die vorzüglich cerviconuchale Lymphadenitis mit kleinherdiger Epitheloidzellwucherung. Virchows Arch. path. Anat. **331**, 522 (1958).

Rados, A.: Über die Veränderung der Retinitis exsudativa externa. Albrecht v. Graefes Arch. Ophthal. **105**, 973 (1921).

Remky, H.: Klinische Beobachtungen bei Toxoplasmose mit Uveabeteiligung. (Im Druck).

Rieger, H.: Über einen Fall von tapeto-retinaler Degeneration mit Zapfenbildung in der Maculagegend. Z. Augenheilk. **70**, 22 (1929).

Rieger, H.: Über eine bemerkenswerte Erkrankungsform der Maculagegend. Verh. Ophthal. Ges. Wien. Sitzg. vom 24. 5. 1937, 1937/38, S. 37.

Rieger, H.: Über eine eigenartige Erkrankung der Maculagegend. Albrecht v. Graefes Arch. Ophthal. **140**, 456 (1939).

Rieger, H.: Augensymptome der erworbenen Toxoplasmose der Erwachsenen. Med. Klin. **46**, 792 (1951).

Rieger, H.: Zur Klinik der im Erwachsenenalter erworbenen Toxoplasmose. Klin. Mbl. Augenheilk. **119**, 459 (1951).

Rieger, H.: Toxoplasmose. Wien. klin. Wschr. **63**, 680 (1951).

Rieger, H.: Über die bei den nach angeborener Toxoplasmose Genesenen nachweisbaren Augenhintergrundsveränderungen. Ber. 57. Zus. Dtsch. Ophthal. Ges. Heidelberg, S. 160 u. 171 (1951).

Rieger, H.: Augentoxoplasmose und Hepatitis epidemica. Dtsch. med. Wschr. **77**, 1250 (1952).

Rieger, H.: Über Fälle mit bemerkenswerten Unstimmigkeiten im Ausfall der Toxoplasmoseteste. Wien. klin. Wschr. **64**, 945 (1952).

Rieger, H.: Über weitere auf Toxoplasmosis adultorum acquisita verdächtige Fälle von Retinitis exsudativa externa centralis. Klin. Mbl. Augenheilk. **120**, 33 (1952).

Rieger, H.: Über 4 Fälle von anscheinend toxoplasmogener Vasculitis retinalis. Wien. klin. Wschr. **65**, 366 (1953).

Rieger, H.: Die Beurteilung der Toxoplasmoseteste mit besonderer Berücksichtigung der Augenheilkunde. Klin. Mbl. Augenheilk. **122**, 11 (1953).

Rieger, H.: Neuro-oculäre Erkrankungen und Toxoplasmosis acquisita. Ber. 59. Zus. Dtsch. Ophthal. Ges. Heidelberg 1955, S. 123.

Rieger, H.: Zwillingsschwangerschaft und Toxoplasmosis congenita. Klin. Mbl. f. Augenheilk. **134**, 862 (1959).

Rieger, H.: Die Bedeutung der bovinen Tuberkulose für die Uveitis. (Im Druck.)

Ruschitzka, E.: Das pathologisch-anatomische und das histologische Bild der infantilen Toxoplasmose an Hand eines Falles. Öst. Z. Kinderheilk. **6**, 24 (1951).

Schrader, E., u. A. Westphal: Zur Ätiologie der Endangiitis und Arteriosclerosis obliterans. Klin. Wschr. **29**, 19 (1951).

Siegert, P.: Bewertung des Toxoplasmosetestes bei Augenerkrankungen. Ber. 75. Zus. Dtsch. Ophthal. Ges. Heidelberg 1951, S. 156.

Siegert, P.: Weitere Erfahrungen mit der serologischen Toxoplasmose-Diagnostik bei Augenerkrankungen. Ber. 58. Zus. Dtsch. Ges. Ophthal. Ges. Heidelberg 1953, S. 209.

Siegert, P.: Augenerkrankungen bei Toxoplasmose. Ärztl. Prax. **6**, 1 (1954).

Siegert, P.: Diagnostische Bewertung serologischer Untersuchungsergebnisse bei Augenkrankheiten. II. Ätiologische Bedeutung der Toxoplasmainfektion. Klin. Mbl. Augenheilk. **126**, 385 (1955).

Shim, J. C.: Epidemiological aspects of toxoplasmosis. 6. Intern. Congr. of Pediatrics, Zürich, 1950, III, S. 365.

Straub, W.: Über Toxoplasmose. Ber. 55. Zus. Dtsch. Ophthal. Ges. Heidelberg 1949, S. 362.

Straub, W.: Augenbefunde bei der mittels des positiven Sabin-Feldman-Tests nachgewiesenen Toxoplasmoseinfektion des Menschen. Dtsch. med. Wschr. **76**, 890 (1951).

Straub, W.: Die Toxoplasmose mit besonderer Berücksichtigung der Augensymptomatologie. Klin. Mbl. Augenheilk. **118**, 66 (1951).

Straub, W.: Unsere Erfahrungen bei der Augentoxoplasmose Erwachsener. Klin. Mbl. Augenheilk. **118**, 483 (1951).

Strong, J.: Chorioretinitis due to toxoplasmosis. Amer. J. Ophthal. **31**, 1170 (1948).

Thalhammer, O.: Toxoplasmose bei Mensch und Tier. Wien: Wilhelm Maudrich, 1957.

Ullerich, K.: Untersuchungen über Toxoplasmose. Ber. 55. Zus. Dtsch. Ophthal. Ges. Heidelberg 1949, S. 315.

Weisse, K., u. W. Krücke: Die Toxoplasma-Encephalitis. Z. Kinderheilk. **72**, 597 (1953).

Professor Dr. H. Rieger,
Augenabteilung des Allgemeinen öffentlichen Krankenhauses,
Linz/Donau, Museumstraße 15

v. Graefes Archiv für Ophthalmologie 162, 193—204 (1960)

Aus der Universitäts-Augenklinik Bern (Direktor: Prof. H. Goldmann)

Immunelektrophorese der Linse

Vergleichende Untersuchungen der löslichen Proteine von menschlichen kataraktösen und tierischen normalen Linsen

Von

R. Witmer und E. Bühler

Mit 5 Textabbildungen

Die immunologischen Untersuchungen der Linse sind fast ebensoalt wie die rein chemischen. 1894 fand Mörner[17] durch klassische Aussalzung mit Ammoniumsulfat 4 sog. Holoproteinfraktionen, wovon 3 wasserlösliche Fraktionen als α- und β-Kristallin oder Globulin, sowie als Albumin, die 4. unlösliche Fraktion aber als Albuminoid bezeichnet wurden. 1904 zeigte Uhlenhuth[26], daß Antiseren gegen Rinderlinsen in hohem Maße auch andere Säugetierlinsen präcipitierten.

Jahrzehntelang blieb die Ammoniomsulfat-Aussalzung die einzige chemische Differenzierungsmöglichkeit und wurde noch 1946 durch Bonot und Nordmann[2] in etwas modifizierter Form verwendet. Erst François, Rabaey und Wieme[11] gingen dann 1954 andere Wege in Anlehnung an die Cohnsche Serumfraktionierung mit Alkohol bei verschiedenem p_H in der Kälte. Sie erreichten so eine bessere Auftrennung in 2 α-Kristalline und ein β-Kristallin. Mit derselben Methode arbeitet Resnik[21], findet aber nur ein α-Kristallin, dem er ein Molekulargewicht von 1 Million zuerkennt. Wieder einen anderen Weg beschreiten Orzalesi und Miglior[1, 19], indem sie mit Protaminsulfat das α-Kristallin aus Kaninchenlinsen ausfällen. Bestimmungen des Rest-Stickstoffes wurden durch Salit[22] und Uyama[27] durchgeführt. Dische, Borenfreund und Selmenis[6] untersuchten das Verhältnis zwischen löslichen und unlöslichen Proteinen bei Ratten verschiedenen Alters bei experimenteller Galaktose-Katarakt und wiesen ferner durch Oxydation mit Ferricyanid ein embryonales Protein nach, das sich später nicht mehr unter den löslichen Fraktionen finden soll.

Einen großen Aufschwung nahmen die chemischen Untersuchungen dann mit der Einführung der Elektrophorese. Hesselvik[15], Viollier, Labhart und Süllmann[28], Smelser und Sallmann[24], sowie Lewis[16] verwendeten die klassische Methode von Tiselius unter verschiedenen Versuchsbedingungen. Croisy[5] führte die Papierelektrophorese ein, die dann von Stemmermann und Wallner[25], sowie François, Wieme, Rabaey und Netens[12], d'Ermo[7] und noch vielen anderen zur Untersuchung verschiedenster Fragen Verwendung fand. Alle diese Arbeiten

ergaben immer wieder, daß tierische und menschliche Linsen im allgemeinen 3 Fraktionen unterscheiden lassen, die nach ihrer Wanderungsgeschwindigkeit mit α, β und γ bezeichnet wurden, wobei im allgemeinen die Auftrennung bei jugendlichen Linsen leichter gelingt als bei älteren Individuen. Eine weitere Auftrennung bis zu 10 Fraktionen gelang dann François und Rabaey[8] bei jugendlichen Linsen durch die Einführung der Agar-Elektrophorese, besonders durch Verwendung höherer Spannungen. Erst diese letzten Arbeiten zeigen, daß wahrscheinlich mehr als nur 3 lösliche Linsenproteine existieren. Doch wirft gerade die sehr weitgehende Auftrennung bei der Mikroelektrophorese im Agar-Gel mit Hochspannung die Frage auf, ob hier nicht schon eine Dissoziierung der Proteine in Polypeptide erfolgte, was vom biologischen Standpunkte aus natürlich nicht mehr so interessant wäre. Bei kataraktösen Linsen gelingt die Auftrennung jedenfalls nicht so leicht, es finden sich meist nicht mehr als 5 Fraktionen[9].

Auf immunologischem Gebiete sind nach Uhlenhuth[26] vor allem die Arbeiten von Hectoen und Schuldof[14] zu erwähnen. Sie zeigten die immunologische Differenz zwischen α- und β-Kristallin. Später fanden Woods und Burky[31] im homologen Versuche, daß nur α-Kristallin antigen wirkte, daß ihm allein also Organspezifität zukomme. Rao, Kulkarni, Cooper und Radhakrishnan[20] führten dann erstmals die Gel-Diffusionsmethode ein und konnten damit in Rinderlinsen 6 verschiedene Antigene nachweisen. Ähnliche Resultate hatten Halbert, Locatcher-Khorazo, Swick, Witmer, Seegal und Fitzgerald[13] in Versuchen mit homologen Sensibilisierungen von Kaninchen mit Kaninchenlinsen. Auch hier fanden sich bis zu 6 verschiedene Antigene, und diese zeigten in heterologen Kreuzungsversuchen bei zahlreichen Wirbeltieren weitgehende Identitätsreaktionen. Nur der Tintenfisch weist in seiner Linse keine dem Wirbeltierauge verwandten Proteine auf.

Die Synthese der immunologischen mit den chemischen Untersuchungsmethoden in Form der Immunelektrophorese wurde für die Linse erstmals durch François, Wieme, Kaminski und Rabaey[10] gemacht. Sie verwendeten die Technik nach Grabar und Williams und fanden in Rinderlinsen bis zu 8 verschiedene Antigene. Sie bezeichneten die Präcipitationslinien nach dem Zeitpunkt ihres Auftretens mit A, A′, B, B′ und C, sowie ac_1, ac_2 und ac_3. Dabei entsprechen die A-Linien der Fraktion III oder dem γ-Kristallin, während die C-Linien dem α-Kristallin gegenüberstehen.

Wir haben bei menschlichen Kararakt-Linsen, welche nach der elektrophoretischen Trennung im Agar-Gel mit einem gegen menschliche Katarakt-Linsen gerichteten Immunserum vom Kaninchen (Anti-Katarakt-Serum = ACS) behandelt wurden, in 50 Fällen 31mal mindestens 5 verschiedene Präcipitationslinien gefunden, wobei anzunehmen

ist, daß jeder Linie ein immunologisch differentes Linsenprotein entspricht[26]. Es zeigte sich ferner eine deutliche Abhängigkeit der Zahl der Linien vom Ausmaße der Linsentrübung, indem total getrübte Linsen oder mature Katarakte oft nur 1—3, teilweise noch klare Linsen oder incipiente Katarakte hingegen fast regelmäßig 5 Linien aufwiesen. Eingehender wurden diese Ergebnisse in der Arbeit von Bühler[4] besprochen. In einer etwas erweiterten Studie[3] haben wir dann außer senilen Katarakten auch Linsentrübungen anderer Ätiologie und vor allem auch der verschiedenen Lebensalter untersucht. Es zeigte sich, daß auch hier in den meisten Fällen 3—5 Präcipitationslinien auftraten und daß diese Linien nicht altersabhängig waren.

Mit Hilfe einer doppelten Diffusionstechnik gingen wir dann noch auf die Frage der Artspezifität der löslichen Linsenproteine etwas näher ein. Mit ACS einerseits und einem gegen Rinderlinsen gerichteten Immunserum (Anti-Ox-Lens-Serum = AOS) andererseits konnte nachgewiesen werden, daß von den 3 bis jetzt bekannten Kristallinen (α, β und γ) keines artspezifisch ist, daß vielmehr alle immunologisch sehr nahe verwandt sind. Es traten mit der von uns verwendeten Methodik einwandfreie Identitätsreaktionen zwischen den mit ACS und den mit AOS produzierten Präcipitationslinien auf, welche auf eine nahe immunologische Verwandtschaft von mindestens 4 der meist vorhandenen 5 Antigene hinwiesen. Entgegen den bisher üblichen Ansichten sind auch β- und γ-Kristallin identisch, also nicht artspezifisch. Nur im Gebiete des α-Kristallins findet sich mit ACS eine rasch wandernde, feine Linie, die mit AOS nicht auftritt. Diese Präcipitationslinie wurde von uns mit dem Buchstaben A bezeichnet und als einzige artspezifische Fraktion der menschlichen Linsen aufgefaßt. Die dem α-Kristallin entsprechenden 2 Linien haben wir in unseren Arbeiten mit A und A′ bezeichnet, wobei die der A-Linie entsprechende Fraktion schneller wanderte, als die der A′-Linie entsprechende. Die mittleren 2 Linien, die dem β-Kristallin gegenüberliegen, haben wir B und B′, und schließlich die dem γ-Kristallin zufallenden Präcipitationslinien C und eventuell C′ benannt.

Um nun unsere Hypothese der alleinigen Artspezifität der A-Linie noch besser zu untermauern, wurden die im folgenden beschriebenen Untersuchungen durchgeführt. Wir unterwarfen eine weitere Serie von 100 kataraktösen menschlichen Linsen der verschiedensten Altersgruppen der erwähnten doppelten Immunelektrophorese mit ACS und AOS, um festzustellen, wie oft die erwähnte A-Linie auftreten würde. Ferner machten wir parallele Versuche mit klaren Linsen aus der Wirbeltierreihe, Säugetiere, Vögel und Fische, um weitere Vergleichsdaten zu erhalten. Und schließlich suchten wir durch chemische Trennung der α Kristalline, sowie durch Absorption der Immunseren mit menschlichen und tierischen Linsen die Artspezifität der produzierten Präcipitationslinien zu erhärten.

Methodik

Die Immunelektrophoresen wurden ausnahmslos in der schon beschriebenen Art und Weise durchgeführt. Als Modifikation der von Scheidegger[23] angegebenen Technik haben wir aber das Immunserum nicht in einem Kanal auf der Mitte des Objektträgers gegen 2 oben und unten aufgetragene zu untersuchende Proteinlösungen, sondern umgekehrt 2 Immunseren (ACS und AOS) von beiden Seiten her gegen die in der Mitte aufgetragene Lösung von Linseneiweißen diffundieren lassen (Abb. 1). Diese Modifikation erlaubt es uns, die immunologische Identität der verschiedenen Präcipitationslinien darzustellen, indem sich die einander entsprechenden Linien im Falle der Identität in der Mitte des Objektträgers bogenförmig vereinigen, sich aber im Falle der Nicht-Identität überkreuzen. Die Dauer der Elektrophorese, Stromstärke und p_H des Puffers wurden nicht verändert.

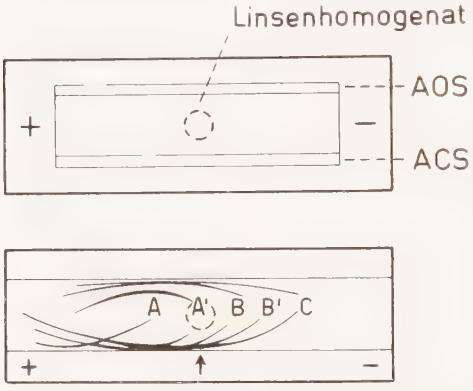


Abb. 1. Immunelektrophoretisches Bild einer menschlichen Kataraktlinse mit Anti-Cataract-Serum und Anti-Rinderlinsen-Serum

Bei den reichlich lösliches Protein enthaltenden Linsen der verschiedenen fast ausschließlich jungen Tieren drängte sich eine stärkere Verdünnung auf, indem 1 Linse nicht in 1 cm³ (wie das bei den menschlichen Kataraktlinsen üblicherweise durchgeführt wurde), sondern in 5—10 cm³ NaCl homogenisiert wurde, wobei wir als optimale Verdünnung diejenige annahmen, bei der das Maximum der Präcipitationslinien auftrat, ohne daß sich eine Verschleierung des Agars durch überschüssiges Protein einstellte.

Wir haben versucht, nach den Angaben von Orzalesi und Miglior[18, 19] die α-Kristalline mit Hilfe von Protaminsulfat selektiv auszufällen, wobei wir uns genau an die beschriebene Methode hielten: 2 Teile Linsenproteinlösung werden mit 1 Teil Protaminsulfat gemischt und 24 Std im Eisschrank stehengelassen. Nach dem Abzentrifugieren der sich bildenden Präcipitate sollen in der überstehenden Lösung β- und γ-Kristallin verbleiben. Das Sediment wird mit NaCl gewaschen und mit Liquemin teilweise wieder in Lösung gebracht. Die nach neuerlichem Zentrifugieren gewonnene, meist etwas milchig getrübte überstehende Lösung soll nur α-Kristallin enthalten.

Die Absorptionsversuche schließlich wurden so durchgeführt, daß jeweils 1 cm³ des Immunserums (ACS oder AOS) mit 1 cm³ der Linsenproteinlösung gemischt wurde. Die Mischung wurde während 24 Std im Eisschrank stehengelassen und dann das sich bildende Antigen-Antikörper-Präcipitat abzentrifugiert. Das überstehende Immunserum, das nun nur noch Antikörper gegen Antigene enthält, die nicht in der zur Absorption verwendeten Linse vorhanden sind, wurde abpipettiert. Daraufhin wurden in der üblichen Weise die elektrophoretisch aufgetrennten Linsen-Protein-Lösungen mit den absorbierten Seren behandelt.

Resultate

A. Menschliche Kataraktlinsen. Total wurden 100 kataraktöse Linsen untersucht. Davon waren 80 einfache senile Katarakte in mehr oder weniger fortgeschrittenen Trübungsstadien, 9 waren präsenile Katarakte,

10 waren traumatische Linsentrübungen Jugendlicher und einmal handelte es sich um eine Cataracta complicata bei Uveitis.

Mit ACS ließen sich bei 43 Linsen 5 Präcipitationslinien und bei weiteren 37 4 Linien nachweisen, während in 20 Fällen nur 3 oder weniger Linien zur Darstellung kamen. Die Zahl der darstellbaren Linien ist auch in diesem Material nicht abhängig vom Lebensalter, sondern weit mehr vom Trübungsgrad der Katarakt. So ließen sich gerade bei jugendlichen, traumatischen Linsentrübungen oft nur 2 bis 3 Linien nachweisen, was auf eine rasche und weitgehende Denaturierung der Linsenproteine hinweist. Andererseits zeigten oft senile Katarakte, auch sehr alter Leute, 5 Präcipitationslinien, wenn die Linse noch klare Rindenpartien enthielt.

Nicht selten finden sich in diesen Immuno-Elektropherogrammen einzelne Präcipitationslinien verdoppelt. Am häufigsten trifft dies mit ACS für die C-Linie zu. Da diese Doppellinien aber streng parallel liegen und keine Verschiebung in der Laufrichtung der Elektrophorese nachzuweisen ist, haben wir dieses Phänomen nicht als durch 2 differente Antigene bedingt aufgefaßt.

Am meisten interessiert uns aber die A-Linie. In unseren 100 menschlichen Katarakten trat sie mit ACS 68mal auf, also in $^2/_3$ der Fälle (Abb. 2).

Wenn wir nun vergleichen, was wir bei denselben Linsen mit dem AOS darstellen konnten, so zeigt sich, daß in keinem einzigen Falle eine A-Linie auftrat. Dementsprechend ergab sich hier, daß 62 von den 100 Linsen 4 Präcipitationslinien, die restlichen 38 hingegen meist 3, selten weniger Linien aufweisen. Mit großer Regelmäßigkeit sind die Linien vorhanden, die den A′-, B-, B′- und C-Linien mit ACS entsprechen und mit denen sie in sehr vielen Fällen eindeutige Identitätsreaktionen aufweisen. Sehr viel häufiger als mit ACS finden sich mit AOS auch Verdoppelungen der B- und B′-Linien, seltener der C-Linien.

Auf Grund dieser Ergenisse können wir bestätigen, daß nur die von uns als A-Linie bezeichnete Präcipitationslinie für den Menschen spezifisch ist. Alle anderen mit unserer Methodik darstellbaren Proteine sind organspezifisch.

B. Normale Wirbeltierlinsen. Wir haben die klaren Linsen der folgenden Tiere mit ACS und AOS untersucht: Kalb, Rind Pferd, Schwein, Hund, Katze, Kaninchen, Huhn, Strauß, Fisch.

Beim Kalb lassen sich mit AOS regelmäßig mindestens 5 Präcipitationslinien darstellen, wobei namentlich die dem β-Kristallin entsprechenden B-Linien hervortreten. Als einzige zeigt die Kalbslinse hie und da eine fragliche A-Linie mit dem AOS, mit dem ACS hingegen nie. Es entwickelt sich nur eine A′-Linie, sowie eine B-, B′- und C-Linie, wobei namentlich die B-Linie deutliche Identitätsreaktionen aufweist.

Ganz ähnliche Bilder ergeben sich beim Rind, wobei allerdings hier nie eine A-Linie mit AOS beobachtet wurde.

Beim Pferde lassen sich sowohl mit AOS, als auch mit ACS nur 3 Linien, die wir als A', B und C identifizierten, zur Darstellung bringen.

Sehr ähnliche Bilder finden sich beim Schwein, wobei hier oft eine Verdoppelung der B-Linie auftritt. Beim Hund entwickeln sich dieselben Linien, ebenfalls oft verdoppelt. Nicht viel anders sind die Verhältnisse bei der Katze und beim Kaninchen.

Abb. 2. Immun-Elektropherogramme von menschlichen Kataraktlinsen. Darstellung der A-Linie

Etwas weniger klar sind die Ergebnisse bei den *Vögeln*. Beim Huhn finden wir zwar meistens auch 3 Linien, die als A', B und C bezeichnen konnten, doch ist es nicht ganz klar, ob es sich bei der mittleren um eine B- oder B'-Linie handelt. Auch hier sind Verdoppelungen häufig. Eine Straußkücken-Linse zeigte dieselben Linien.

Eindeutig anders waren die Verhältnisse beim *Fisch* (Forelle), wo nur B-Linien auftraten, während in mehreren Versuchen A- und C-Linien nicht nachweisbar blieben (Abb. 3).

Betrachten wir die Ergebnisse dieser Tierarten, so können wir feststellen, daß sämtliche Säugetiere sehr ähnliche Antigen-Zusammensetzung der Linsenproteine aufweisen. Mit großer Regelmäßigkeit

finden wir die dem α-Kristallin entsprechende A′-Linie, die dem β-Kristallin zufallenden B- und B′-Linien und die dem γ-Kristallin zugehörige C-Linie. Diese 3 Kristalline sind also nicht art- sondern organspezifisch. Und nicht nur das, sie sind immunologisch sehr nahe verwandt, wie das unsere Doppelversuche mit AOS und ACS immer wieder durch das Auftreten der Identitätsreaktionen zeigen.

Abb. 3. Immun-Elektropherogramme verschiedener tierischer Linsen mit Anti-Katarakt-Serum (ACS) und Anti-Rinderlinsen-Serum (AOS)

Weniger eindeutig sind die Verhältnisse bei den Vögeln, die aber doch auch meist 3 Antigene nachweisen lassen. Einzig die Fische scheinen von den 3 sonst üblichen Antigenen nur das β-Kristallin zu besitzen.

C. Protaminsulfatfällung der α-Kristalline. Diese Versuche führten wir nur mit einigen menschlichen Kataraktlinsen, sowie mit Linsen von Katzen durch. Beim Menschen gelang uns nur einmal eine gute Trennung der α- von den β- und γ-Kristallinen (Abb. 4). Nach der Ausfällung und

Wiederauflösung der Fraktionen unterwarfen wir beide Teile der Immunelektrophorese und konnten im einen Teil, der α-Kristallin enthalten sollte, eine A′-, sowie eine B- und B′-Linie, im anderen Teil hingegen nur eine B′- und C-Linie nachweisen. Die chemische Trennung war also nicht so scharf ausgefallen, was mit der wesentlich empfindlicheren Immunelektrophorese eindeutig nachgewiesen werden konnte. Etwas erfolgreicher verlief derselbe Versuch mit einer Katzenlinse, wo wir im

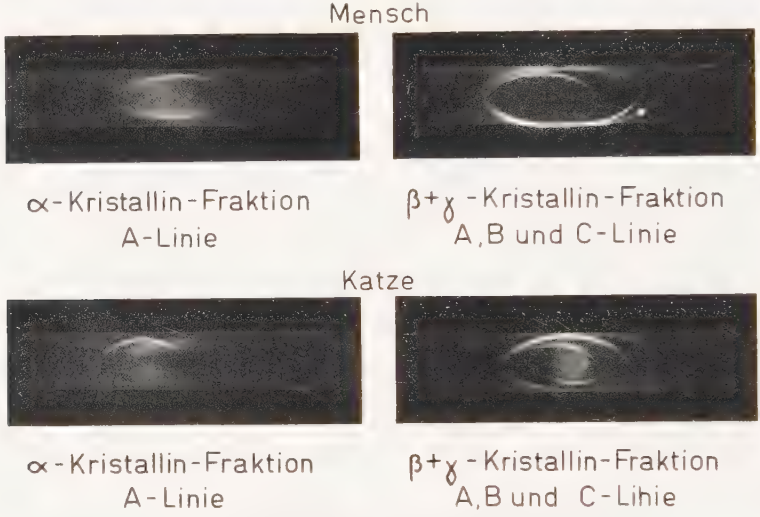


Abb. 4. Protaminsulfatfällung der α-Kristalline

ersten Teil wirklich nur noch eine A′-Linie erhielten, im nicht ausgefällten Rest aber A′-, B-, B′- und C-Linie. Das heißt, daß es uns nicht gelungen ist, mit Protaminsulfat die α-Kristalline quantitativ auszufällen, ein kleiner Rest blieb in Lösung.

Diese Ergebnisse überraschen nicht so sehr, ist doch eine völlige Trennung mit dieser Methode nach Orzalesi und Miglior[18, 19] nur bei ganz jugendlichen Linsen zu erwarten.

Diese Versuche bestätigen uns trotzdem, daß unsere Bezeichnung der Präcipitationslinien korrekt ist und den chemischen Verhältnissen entspricht. Die A′-Linien gehören eindeutig zum α-Kristallin.

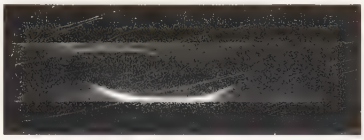
D. Absorptionsversuche. Diese wurden mit menschlichen und sämtlichen tierischen Linsen in der folgenden Weise durchgeführt:

Die beiden Seren ACS und AOS wurden in der oben beschriebenen Weise mit menschlichem Kataraktlinsen-Homogenat einerseits und tierischem Linseneiweiß andererseits absorbiert. Dadurch wurden sämtliche Antikörper entfernt, die ein entsprechendes Antigen in der Linsenproteinlösung vorfanden. Im Immunserum blieb nur derjenige Antikörper zurück, der kein ihm entsprechendes Antigen antraf.

Die der üblichen Agar-Elektrophorese unterworfenen menschlichen Linsenproteine wurden nun mit den so vorbehandelten 2 Immunseren angesetzt, wobei sich die folgenden Resultate ergaben:

Die Proteine der Katzenlinse absorbieren aus ACS die Linien A′, B, B′ und C, nur die A-Linie kommt noch zur Darstellung. Mit AOS, das

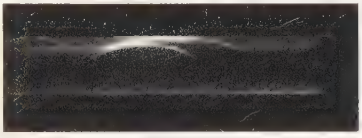
Oben: AOS nicht absorbiert: alle Linien



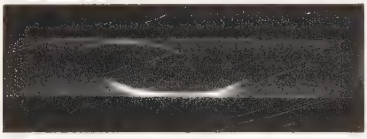
ACS mit Katzenlinsenhomogenat absorb.: nur A-Linie

Unten: AOS mit Katzenlinsenhomogenat absorb: keine L.

ACS nicht absorbiert: alle Linien



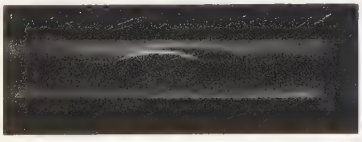
Oben: AOS nicht absorbiert: alle Linien



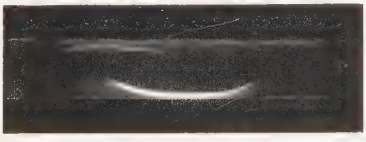
ACS mit Hundelinsenhomogenat absorb.: nur A-Linie

Unten: AOS mit Hundelinsenhomogenat absorb.: keine L.

ACS nicht absorbiert: alle Linien



Oben: AOS nicht absorbiert: alle Linien



ACS mit Rinderlinsenhomogenat absorb.: nur A-Linie

Unten: AOS mit Rinderlinsenhomogenat absorb.: keine L.

ACS nicht absorbiert: alle Linien

Abb. 5. Absorptionsversuche der Antiseren mit verschiedenen tierischen Linsen. Darstellung der für Menschen spezifischen A-Linie

in der menschlichen Linse keine A-Linie produzierte, kommt es dementsprechend nach der Absorption zu einem gänzlich negativen Bild (Abb. 5).

Genau dieselben Resultate ergeben sich nach Absorption der beiden Immunseren mit Linsen von Hund, Schwein, Kaninchen, Pferd und Rind. Immer ließ sich mit dem absorbierten ACS nur noch die A-Linie darstellen, während das AOS nach derselben Vorbehandlung überhaupt keine Linien mehr produzierte.

Nicht ganz so eindeutig, aber doch im wesentlichen ähnlich waren die Resultate mit den Hühner- und Fischlinsen.

Im großen und ganzen haben diese Absorptionsversuche sehr schön gezeigt, daß tatsächlich nur die A-Linie einer für den Menschen spezifischen Fraktion der Linsenproteine entspricht.

Diskussion

Wir hatten uns eingangs die Aufgabe gestellt, unsere früher geäußerte Hypothese[29], daß die von uns als A-Linie bezeichnete Präcipitationslinie, die ihrer Lage nach einem schnell wandernden α-Kristallin entspricht, die einzige für den Menschen artspezifische Antigenfraktion der Linse sei, zu bekräftigen.

Unsere Reihenuntersuchungen an 100 menschlichen Kataraktlinsen haben ergeben, daß diese A-Linie in 67 Fällen mit ACS produziert werden konnte, in keinem einzigen Falle aber mit AOS. Der A-Linie mit ACS entspricht nie eine Linie mit AOS, es lassen sich auch nie Identitätsreaktionen feststellen, wie das für die A′-, B-, B′- und C-Linien fast regelmäßig der Fall ist.

Die Untersuchungen verschiedener Tierlinsen aus der Säugetierreihe, bei Vögeln und Fischen haben ferner gezeigt, daß bei allen diesen Tieren sowohl mit ACS als auch mit AOS meist 3 Präcipitationslinien auftreten, beim Fisch allerdings nur eine sichere Linie. In keinem einzigen Fall ist aber eine A-Linie aufgetreten. Keines der von uns untersuchten Tiere wies also diese für den Menschen typische α-Kristallin-Fraktion auf.

In Ausfällungsversuchen mit Protaminsulfat ging es uns lediglich darum, zu zeigen, daß die von uns gewählte Bezeichnung der Präcipitationslinien A, A′, B, B′ und C, eventuell auch C′, tatsächlich den chemisch trennbaren Kristallinen entsprach. Die Absorptionsversuche unserer beiden Immunseren ACS und AOS mit den verschiedenen Tierlinsen-Homogenaten haben den endgültigen Beweis erbracht, daß das der A-Linie entsprechende Protein (Antigen) tatsächlich nur in der menschlichen Linse vorhanden ist, und daß es das einzige artspezifische Eiweiß darstellt.

Mit anderen Worten können wir sagen, daß wir in der menschlichen Linse mit großer Regelmäßigkeit 4 – 5 immunologisch unterscheidbare Proteine nachzuweisen in der Lage sind. Die dem β- und γ-Kristallin entsprechenden Fraktionen sind organspezifisch für alle Säugetiere, zum Teil auch für Vögel und Fische. Das α-Kristallin des Menschen enthält eine langsamer wandernde organspezifische Komponente (A′-Linie) und eine schneller wandernde für den Menschen allein spezifische Komponente (A-Linie). Die Linse des Menschen unterscheidet sich also in ihren immunologischen Eigenschaften von denjenigen der Säugetiere. Transplantationsversuche, wie sie v. Alphen[1] bei Kaninchen mit homologen

und heterologen Linsen mit zum Teil sehr beachtlichem Erfolg durchgeführt hat, scheinen — was zum mindesten die heterologen Transplantate betrifft — von vornherein aussichtslos. Homologe Transplantate dürften eher Aussicht auf Erfolg haben. Doch weist uns hier die Tatsache, daß es offenbar unter gewissen Umständen im menschlichen Auge zur Bildung von Auto-Antikörper gegen die eigene Linse kommen kann (WITMER[30]), ebenfalls auf eine mögliche Komplikation solcher Versuche hin. Unsere Untersuchungen haben uns bis jetzt keine Hinweise auf die Genese dieser phakogenen Uveitis gegeben.

Zusammenfassung

An Hand von immunelektrophoretischen Untersuchungen kataraktöser menschlicher und klarer Tierlinsen konnte gezeigt werden, daß die menschliche Linse mindestens 3—4 Proteine mit den Säugetierlinsen gemein hat, daß sie aber andererseits eine für den Menschen allein spezifische, dem α-Kristallin zugehörige Proteinfraktion besitzt.

Literatur

[1] ALPHEN, G. W. H. M. v.: Transplantation of the lens. A.M.A. Arch. Ophthal. **61**, 1115—126 (1959).

[2] BONOT, A., et J. NORDMANN: Etude du fractionnement des protéines du cristallin. Bull. Soc. Chim. biol. (Paris) **28**, 850—852 (1946).

[3] BÜHLER, E.: Immun-Elektrophorese seniler, kataraktöser Linsen. Diss., Augenklinik der Universität Bern 1959.

[4] BÜHLER, E., u. R. WITMER: Immun-Elektrophorese kataraktöser Linsen. Ophthalmologica (Basel) **137**, 188—193 (1959).

[5] CROISY, A.: Etude comparée des protéines cristalliniennes de l'homme (cristallins normaux et cataractés et de divers animaux par électrophorèse sur papier). Thése Marseille 1952.

[6] DISCHE, Z., E. BORENFREUND and G. SELMENIS: Proteins and protein syntheses in rat lenses with galactose catarract. A.M.A. Arch. Ophthal. **55**, 633—642 (1956).

[7] D'ERMO, F.: Richerche preliminari sul contenuto proteice dei liquidi oculari con il metodo dell'ellettroforesi su carta da filtro. Boll. Oculist. **31**, 321—336 (1952).

[8] FRANÇOIS, J., et M. RABAEY: Electrophorèse sur gélose à haute tension des protéines cristalliniennes hydrosolubles. Bull. Soc. belge Ophtal. **119**, 474—491 (1957).

[9] FRANCOIS, F., and M. RABAEY: Agar microelectrophoresis at high tension of soluble lens proteins in cataract. A.M.A. Arch. Ophthal. **62**, 991—1005 (1960).

[10] FRANCOIS, J., M. RABAEY, R. J. WIEME and M. KAMINSKI: Study of the antigens of the cristalline lens. By immunochemical methods of protein fractionation. Amer. J. Ophthal. **42**, 577—584 (1956).

[11] FRANCOIS, J., M. RABAEY and R. J. WIEME: New method for fractionation of lens proteins. A.M.A. Arch. Ophthal. **42**, 577—584 (1956).

[12] FRANÇOIS, J., R. J. WIEME, M. RABAEY et A. NEETENS: Contribution à l'étude des protéines cristalliniennes par l'électrophorèse. Bull. Soc. belge Ophtal. **104**, 322—331 (1953).

[13] Halbert, S. P., D. Locatcher-Khorazo, L. Swick, R. Witmer, B. Seegal and P. Fitzgerald: Homologous immunological studies of ocular lens. I. In vitro observations. J. exp. Med. **105**, 439—452 (1957). — II. Biological aspects. J. exp. Med. **105**, 453—462 (1957).

[14] Hectoen, L., and K. Schuldof: Further observations on lens precipitations. Antigenic properties of alpha and beta crystallin. J. infect. Dis. **34**, 432—439 (1924).

[15] Hesselvik, L.: An electrophoretical investigation on the proteins of the eye lens and the vitreous body. Skand. Arch. Physiol. **82**, 151—158 (1939).

[16] Lewis, L. A.: Electrophoreses in physiology. Amer. Lectur. Ser. 37—39. Springfield (Ill.): Thomas 1950.

[17] Mörner, C. T.: Untersuchungen der Proteinsubstanz in den lichtbrechenden Medien des Auges. Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem. **18**, 61—106, 213—222, 233—256 (1894).

[18] Orzalesi, F., e M. Miglior: Su di un semplice procedimento per separare l'alfacristallina dalle altre frazioni proteiche lenticolari. Ann. Ottal. **83**, 721 bis 724 (1957).

[19] Orzalesi, F., et M. Miglior: Sur les interactions entre protéines lenticulaires et autres protéines. Arch. Ophthal. (Paris) **39**, 163—169 (1955).

[20] Rao, S. S., M. E. Kulkarni, S. N. Cooper and M. R. Radhakrishnan: Analysis of proteins of bovin lens, vitreous and aqueous by electrophoresis and by Oudin's gel diffusion technique. Brit. J. Ophthal. **39**, 163—169 (1955).

[21] Resnik, R. A.: Lens proteins. I. Alpha crystallin of calf lens. Amer. J. Ophthal. **44**, 357—362 (1957).

[22] Salit, R. W.: Nitrogen content of cataractous and sclerosed human lenses. Acta ophthal. (Kbh) **17**, 81—88 (1939).

[23] Scheidegger, J. J.: Une microméthode de l'immunoélectrophorèse. Int. Arch. Allergy **7**, 103—110 (1955).

[24] Smelser, G. K., and L. v. Sallmann: Correlation of microscopic and slitlamp examination of developping hereditary cataracts in mice. Amer. J. Ophthal. **32**, 1703—1713 (1949).

[25] Stemmermann, W., u. A. Wallner: Elektrophoretische Untersuchungen über die Entwicklung der Linsen von Hühnerembryonen. Albrecht v. Graefes Arch. Ophthal. **156**, 630—636 (1955).

[26] Uhlenhut, P. T.: Zur Lehre von den Unterscheidungen verschiedener Eiweißarten mit Hilfe spezifischer Sera. Festschr. zum 60. Geburtstag von R. Koch, S. 49. Jena: Gustav Fischer 1903.

[27] Uyama, Y., S. Ogina, T. Ischihara, H. Tojo and T. Watanabe: Studies on lens proteins. I. On the change in distribution of lens proteins during cataractous process. III. The purification and cristallization of lens protein. Med. J. Osaka Univ. **7**, 439—487 (1956).

[28] Viollier, G., H. Labhart u. H. Süllmann: Elektrophoretische Untersuchungen der löslichen Linsenproteine. Helv. physiol. pharmacol. Acta **5**, C 10—C 12 (1947).

[29] Witmer, R.: Immunoelectrophoresis of cataractous lenses. A.M.A. Arch. Ophthal. **61**, 738—744 (1959).

[30] Witmer, R.: Phacogene uveitis. Ophthalmologica (Basel) **133**, 326—329 (1957).

[31] Woods, A. C., and E. L. Burky: Lens protein and its fractions. Preparation and Immunologic and chemical properties. J. Amer. med. Ass. **89**, 102—110 (1927).

Dr. R. Witmer, Universitäts-Augenklinik, Bern (Schweiz)

v. Graefes Archiv für Ophthalmologie 162, 205—214 (1960)

Aus der Universitäts-Augenklinik und dem Institut für experimentelle Ophthalmologie Bonn (Direktor: Prof. Dr. H. K. Müller)

Die Latenzzeit (retino-thalamo-cortical) beim Kaninchen bei Reizung mit energiegleichem verschiedenfarbigem Licht*

Von

H. Laue

Mit 7 Textabbildungen

In einer vorangehenden Arbeit (Laue 1958) habe ich Untersuchungsergebnisse beim Tier mit der von mir benutzten Photostimulations-Einrichtung beschrieben, die sich auf Reizung des Auges mit weißem Licht bezogen. Dieselbe photometrisch klar definierte Lichtquelle diente mir nun festzustellen, welche Form- und Latenzzeitänderung die Aktionspotentiale des Auges und des Gehirns des Kaninchens erfahren, wenn eine energiegleiche Lichtreizung verschiedener Spektralbereiche durchgeführt wird[1].

Den optischen Reizen wurde ein Lichtstrom von $1{,}7 \cdot 10^{-2}$ Watt zugrunde gelegt. Durch Änderung der Stromstärke der Xenon-Hochdrucklampe, des Graukeilstandes und der Neutralgraufilter in der Photostimulations-Einrichtung kann unter Kontrolle eines Strahlungs-Thermoelementes die Lichtintensität so geändert werden, daß bei der Untersuchung verschiedener Spektralbereiche mittels Interferenz-Linienfilter die gleiche Beleuchtungsstärke gewährt ist.

Neben weißem Licht wurden energiegleiche Spektralbereiche λ_{max}: 479 mμ blau, 538 mμ grün, 585 mμ gelb, 641 mμ rot, benutzt (Eichkurve, s. Laue 1958).

In der Versuchsanordnung wurde das Licht auf die Hornhaut des Tierauges focussiert, die Belichtungsdauer der Einzelreize betrug 5 msec, zwischen jeder Belichtung lag ein Intervall etwa 5minütiger Dunkeladaptation.

Das Elektroretinogramm wurde bei künstlich erweiterter Pupille retrobulbär und von der Hornhaut mit einer cornealen Nadel abgeleitet. Das Schädeldach des in Hockstellung gelagerten Tieres wurde in Lokalanaesthesie freigelegt, der stereotaktische Sockel entsprechend der Methode Monnier u. Laue (1953) befestigt und die Elektroden durch vorgebohrte Löcher in den Knochen eingeführt (s. Abb. 1). Die Thalamuselektroden (0,2 mm ∅) wurden in die Gegend des Ganglion geniculatum laterale gesetzt, die Oberflächenelektroden (1,5 mm ∅) auf die Cortex der Sehrinde area 17 und 18 (s. Abb. 2). Die Lage der Elektroden wurde röntgenologisch und später histologisch kontrolliert (s. Abb. 3). Die Untersuchungen wurden beim nichtnarkotisierten Tier durchgeführt.

* Die Untersuchungen wurden mit freundlicher Unterstützung der Deutschen Forschungsgemeinschaft durchgeführt.

[1] Dank gebührt Fräulein Hetty Richter, med.-techn. Assistentin, für ihre sorgfältige Mitarbeit.

Die Registrierung erfolgte bei einem Papierablauf von 200 mm/sec auf einem RC-gekoppelten Verstärker (EEG Schwarzer, Alfeld a. d. Leine). Die benötigten Zeitvergleichsmarken lieferte ein elektronischer Impulsgenerator einer Genauigkeit von 10^{-4} bei einer Frequenz von 5 msec. Der Lichtreiz wurde über eine Photozelle gleichfalls zur Darstellung gebracht.

Abb. 1. Lagerung des Tieres während der Untersuchung. ERG mittels der Corneal- und retrobulbären Nadel am linken Auge. EEG mittels corticaler und thalamischer Elektroden im stereotaktischen Sockel auf dem Schädeldach

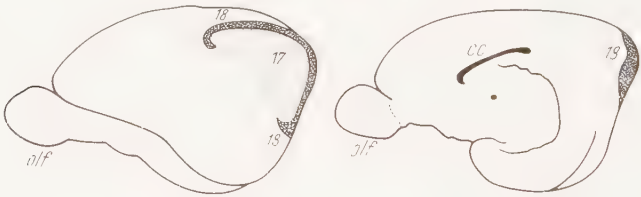


Abb. 2. Sehrinde, area 17 und 18, beim Kaninchen

Ergebnisse

Die zeitliche Auswertung erfolgte vom Beginn des registrierten Lichtreizes an. Zur Beurteilung der Latenzzeit (retino-thalamo-corticale Zeit) diente der Beginn des b-Potentials im Elektroretinogramm und die erste positive Deflexion der Hirnableitungen. Die Form der Aktionspotentiale ließ sich durch Amplituden- und Frequenzmessung vergleichen. Der Ablesefehler betrug höchstens $\pm 2{,}5$ msec. Die Auswertung erfolgte am einzelnen Kurvenbild. Die Mittelwerte fanden sich durch Superposition der Kurven und die Darstellung der Häufigkeitsverteilung der Meßwerte.

Bei Reizung mit weißem und energiegleichem Licht, $1{,}7 \cdot 10^{-2}$ W, verschiedener Wellenlänge zeigte sich, außer für den Bereich 641 mμ, rot, bei Ableitung der gleich- und gegenseitigen area 18 (Abb. 4 und 5)

eine besondere Aktivitätsform der Sehrinde. Diese besteht bei der jetzigen Versuchsanordnung der Reizung mit geringerer Lichtenergie und unmittelbar corticalen Ableitung (vgl. Versuchsanordnung Laue

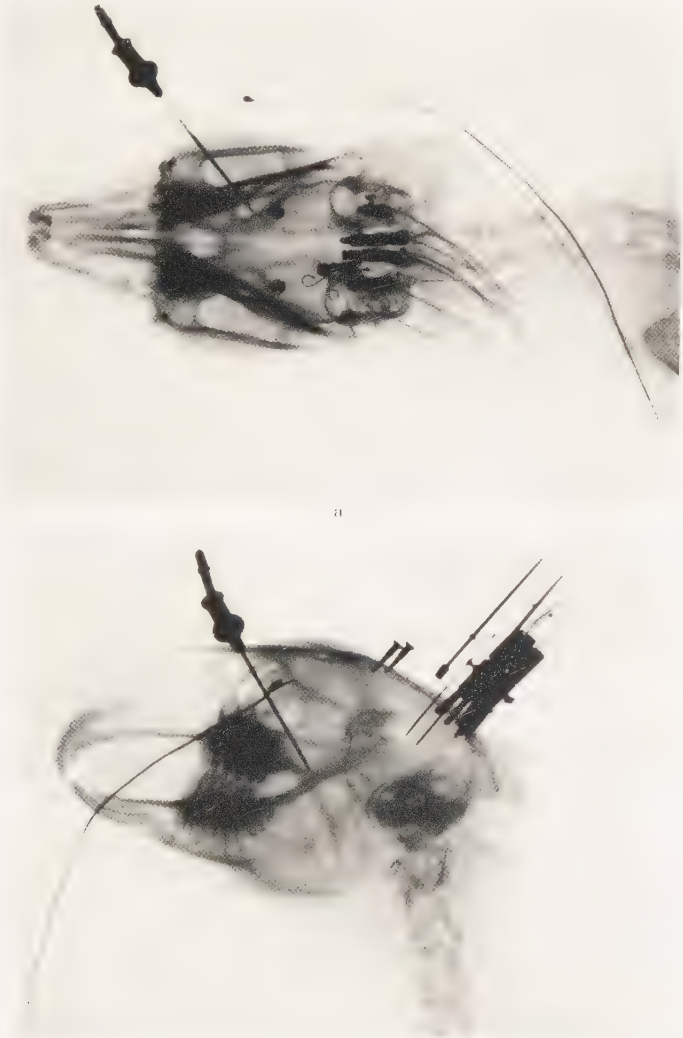


Abb. 3a u. b. Röntgenologische Darstellung des Schädels von oben und seitlich und der Lage der Elektroden. Die Schrauben fixieren den stereotaktischen Sockel, in den Führungsstifte zur Halterung der Thalamuselektroden eingesetzt sind

1958) in einer positiven Deflexion der Aktionspotentiale (nach unten), die gefolgt wird von vorwiegend negativ gerichteten Wellen (nach oben). Es lassen sich bis zu 3 Wellen beobachten, deren Amplituden schon bei

Reizung des Auges mit Licht des gleichen Wellenbereiches wechseln. Für die Latenzzeiten aber lassen sich bei Anwendung von weißen, blauen, grünen und gelben Lichtern keine Unterschiede nachweisen. Besonders muß hervorgehoben werden, daß sich bei Verwendung des

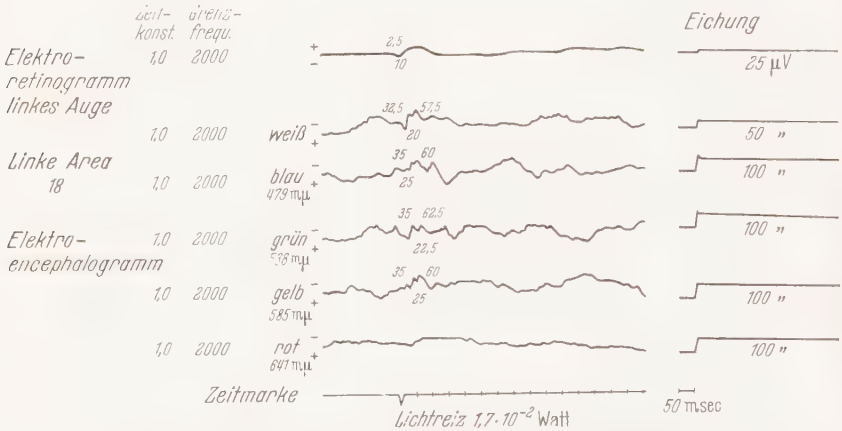


Abb. 4. Kurvenbild des ERG des linken Auges und des ECG der linken area 18 bei Reizung mit energiegleichem Licht verschiedenen Spektralbereiches

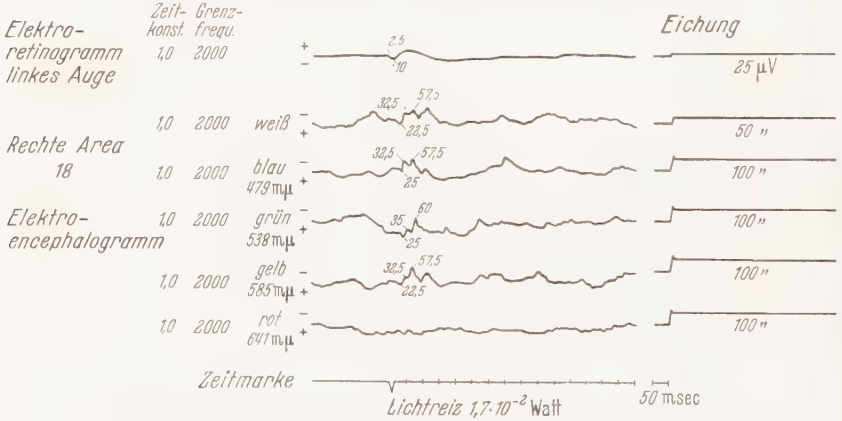


Abb. 5. Kurvenbild des ERG des linken Auges und des ECG der rechten area 18 bei Reizung mit energiegleichem Licht verschiedenen Spektralbereiches

roten Wellenbereiches keine besonderen Aktionspotentiale im Elektroretinogramm und -encephalogramm ausmachen ließen.

Der Beginn der negativen Auslenkung, also der Gipfel der ersten positiven Welle, diente als sicherstes Kriterium für die corticale und thalamische Latenzzeitbestimmung, da der Beginn der ersten positiven Welle nicht immer sicher zu bestimmen ist. Dieser Meßwert lag für die corticale Ableitung im Mittel bei 22,5 msec nach Beginn des Lichtreizes. Die Kulminationspunkte der folgenden, zumindest regelmäßig wieder-

kehrenden negativen Wellen fanden sich im Mittel bei 32,5 msec und 57,5 msec nach Beginn des Lichtreizes. Der dritte negative Wellengipfel hat stärker wechselnde Latenzzeiten. An das sichere Kriterium einer spezifischen elektrischen Antwort der Sehrinde schließt sich in zu-

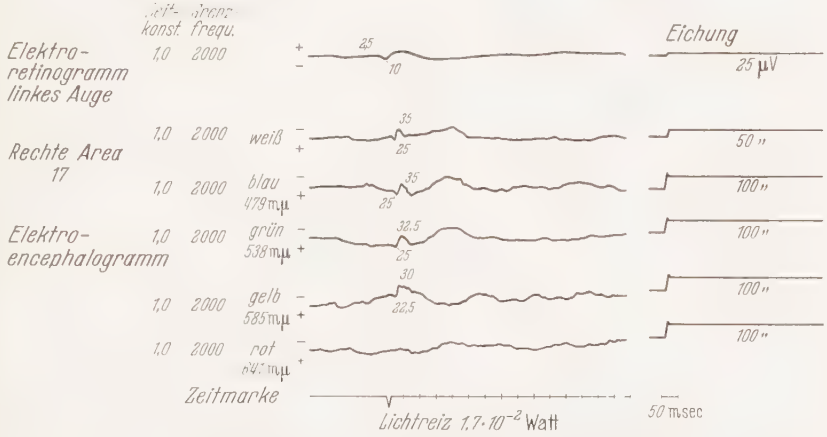


Abb. 6. Kurvenbild des ERG des linken Auges und des ECG der rechten area 17 bei Reizung mit energiegleichem Licht verschiedenen Spektralbereiches

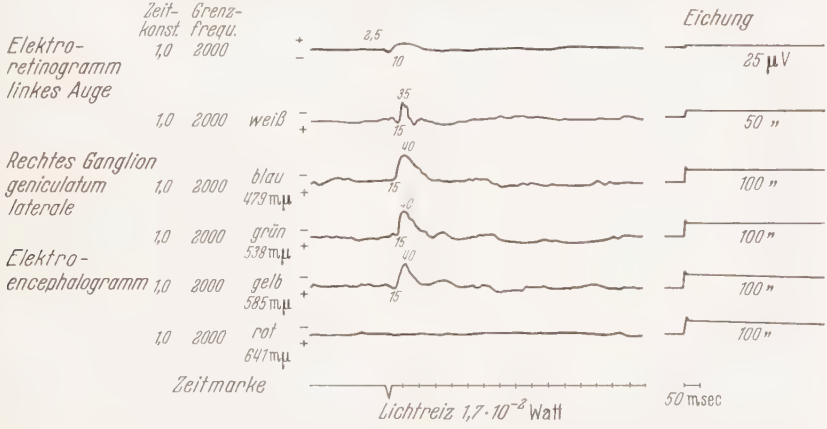


Abb. 7. Kurvenbild des ERG des linken Auges und des ETG des rechten Ganglion geniculatum laterale

nehmender zeitlicher Einordnung an den Grundrhythmus eine Folge allmählich verlangsamender Wellen an. Bei Ableitung der area 17 (Abb. 6) zeigt sich im Unterschied zur Ableitung der area 18, daß regelmäßig wiederkehrend die erste positive und negative Welle vorhanden sind, während die über area 18 zu beobachtenden weiteren negativen Wellen hier nur angedeutet in Form kleiner Auslenkungen zu erkennen sind.

Die thalamische Ableitung (Abb. 7) des gegenüber dem Auge kontralateralen Ganglion geniculatum laterale — das gleichseitige Ganglion

konnte aus technischen Gründen gleichzeitig nicht abgeleitet werden — zeigt schon bei 15 msec nach Beginn des Lichtreizes den Beginn der negativen Welle, die immer eine hohe Amplitude aufweist.

Der breite negative Kulminationspunkt liegt durchweg bei 40 msec, weitere spezifische Potentiale, die sich vom Grundrhythmus unterscheiden lassen, sind nicht zu beobachten.

In bezug auf das Elektroretinogramm wurde für die Bestimmung der retinalen Latenzzeit das allgemein übliche Kriterium des Beginns der positiven b-Welle gewählt. Er betrug im Mittel 10 msec. Der Beginn der negativen a-Welle liegt bei 2,5 msec. In einzelnen Fällen betragen diese Latenzzeiten trotz gleicher Versuchsanordnung nicht 2,5 und 10 msec, sondern 7,5 und 15 msec nach Einsetzen des Lichtreizes. Diese Ergebnisse zeigen, daß es an sich sinnvoller wäre, als Kriterium den Beginn der a-Welle des Elektroretinogramms zu wählen, weil der Beginn der negativen Deflexion der Thalamusableitung auch schon 15 msec nach dem Lichtreiz einsetzt. Eine ähnliche Feststellung machte Schulze (1958). Bei Fischen fand er bei Belichtung ein Tectumpotential, dessen größter Teil schon im Bereich der komplexen a-Welle des Elektroretinogramms entstand. Aus seinen und meinen Beobachtungen geht hervor, daß die Impulsabsendung aus der Retina in den Sehnerven vor dem Beginn der b-Welle erfolgen kann.

Bei allen Reizarten verschiedener Spektralbereiche, außer rot, 641 mμ, liegt im allgemeinen der Beginn der b-Welle des Elektroretinogramms bei 10 msec nach Beginn des Lichtreizes, so daß sich dann eine retino-thalamische Zeit von 15 − 10 msec = 5 msec ergibt. Die retino-corticale Zeit beträgt 22,5—10 msec = 12,5 msec. Die thalamo-corticale Zeit ist also länger als die retino-thalamische. Sowohl die Latenzzeit als auch die Form der Aktionspotentiale des Auges und der Sehbahn weisen keine Änderung auf bei Reizung im Spektralbereich 470—600 mμ, im Spektralbereich λ_{max} 641 mμ ist weder am Auge noch im Gehirn des Kaninchens eine Antwort auf den Lichtreiz zu erkennen. Das Elektroretinogramm ist ausgelöscht, die thalamischen und corticalen Ableitungen zeigen weder eine besondere Aktivitätsform noch eine Grundrhythmusänderung im Elektroencephalogramm.

Besprechung

Im Vergleich zu den Ergebnissen der vorangehenden Arbeit (Laue 1958) über die retino-corticale Zeit beim Kaninchen bei Reizung nur mit weißem Licht wesentlich stärkerer Energie, fand sich jetzt bei gleicher Versuchsanordnung eine leichte Abwandlung der Befunde.

So führte die Verminderung der Reizlichtenergie zu einer Verlängerung der Latenzzeit des als Kriterium gewerteten Kulminationspunktes der positiven Welle der Sehrindenableitungen von 17,5 auf 22,5 msec.

Auch zeigten sich von dem „Spitzenkomplex innerhalb der negativen Welle" nur 1—2, höchstens 3 negative Wellen.

Es ist unwahrscheinlich, daß die gefundenen Unterschiede auf eine verschiedene Lagerung der Elektroden zurückzuführen sind. Sowohl bei der Lage der Elektroden im Knochen als auch in der oberen Cortex war unter den jetzigen Versuchsbedingungen mit niedrigerer Lichtenergie (anstatt wenigstens 1 W, jetzt $1{,}7 \cdot 10^{-2}$ W) der „negative Spitzenkomplex" nicht festzustellen. Eine weitere stufenweise Verstärkung des Lichtstromes von 1—1,8 W rief hingegen keine Beeinflussung der Latenzzeiten hervor. Der „Spitzenkomplex innerhalb der negativen Welle" war nur von 0,99 W aufwärts zu beobachten. Bei niedrigeren Reizlichtenergien traten nun deutlich einzelne negative Wellen in etwa gleichem Zeitraum auf. Es zeigte sich also, daß die Latenzzeit und die Art der Aktionspotentiale abhängig ist von der Energie des Reizlichtes.

Zu diesen Ergebnissen bei weißem Reizlicht kommen nun die energiegleichen Reize verschiedener Spektralbereiche. Es zeigte sich, daß weder im Elektroretinogramm, noch im Thalamogramm oder Corticogramm wesentliche Unterschiede nachweisbar waren. Bei gleicher Reizlichtenergie ($1{,}7 \cdot 10^{-2}$ W) fanden sich gegenüber weißem Licht für den Spektralbereich 470—600 mμ statistisch weder Latenzzeit- noch Formdifferenzen der spezifischen Antworten von Auge und Gehirn auf den Lichtreiz hin. Diese Feststellung bezieht sich nur auf gleiche physikalische Lichtenergie und schließt nicht aus, daß bei Wechsel der Intensität, in die die spektrale Hellempfindlichkeit des Auges eingeht, Unterschiede vorkommen können. Bei Reizung mit energiegleichem rotem Licht des Spektralbereiches λ_{max} 641 mμ läßt sich beim Kaninchen weder im Elektroretinogramm, noch an der Sehbahn, im Ganglion geniculatum laterale und der Sehrinde auch nur die geringste spezifische elektrische Antwort finden. Das bestätigt die Feststellung von Washburn und Abbot (1912) und entspricht den Untersuchungen von Dodt und Elenius (1956), daß wegen der geringen Sensitivität der Netzhautelemente gegenüber langwelligen Lichtreizen das Kaninchen wohl nicht zwischen Rotlicht, Dunkelgrau und Schwarz unterscheiden könne.

Die besondere Sensitivität des Kaninchenauges bei Blaulicht ließ sich hingegen bei meinen Untersuchungen nicht in gesteigerter elektrophysiologischer Aktivität nachweisen. Chang (1950, 1956), der neben elektrischer Reizung der Sehbahn das Katzenauge belichtete, schloß aus der elektrophysiologischen Antwort in Form dreier spitzer und einer breiteren Welle auf eine Dreiheit der Fortleitung. Verschiedene Farben würden zumindest von verschiedenen Opticusfasern fortgeleitet, z. B. rot von den dicken, blau von den dünnen, die Überleitungszeit sei schneller für rot als für blau, die höchste Amplitude zeige sich bei

blauem Reizlicht, die niedrigste bei grünem. Lennox und Madsen (1955), die mit energiegleichem Licht die narkotisierte Katze untersuchten, sahen bei höherer Intensität eine Verkürzung der corticalen Latenzzeiten bei weißem Reizlicht von 70—12 msec, bei blauem die höchste, bei rotem die niedrigste Amplitude, für blaues und rotes Reizlicht die längste und für grünes und gelbes Licht die kürzeste Latenzzeit. Außerdem beschrieben sie eine Doppelwelligkeit des Elektrocorticogramms bei niedriger Lichtintensität, zu der eine Superposition von Spitzen einer Frequenz von 0,5 – 1 msec bei hohen Reizlichtintensitäten träte.

Diese und zahlreiche Untersuchungen anderer Autoren, meist an der Katze (Tasaki, Polley und Orrego 1954 und auch Malis und Kruger 1956), zum Teil ausgeführt in Verbindung mit elektrischen Reizen (Li, Cullen, Jasper 1956), lassen sich doch nur bedingt mit Ergebnissen am Kaninchen vergleichen. Bartley (1934) beobachtete am Kaninchen bei Intensitätsänderung des Reizlichtes eine Latenzzeitänderung der corticalen Antwort, während Bishops und O'Learys (1936) Untersuchungen am Kaninchen mit Ableitungen verschiedener Stellen der Sehbahn keine Latenzzeitmessungen enthalten. Thompson, Woolsey und Talbot (1950) fanden primäre Latenzzeiten der Kaninchensehrinde von 20—30 msec.

Laue und Monnier (1954) fanden bei Stroboskopreizung des Kaninchenauges für den Kulminationspunkt der ersten positiven Welle über der Sehrinde einen Meßwert von 38 msec nach Beginn des Lichtreizes. Bei der Versuchsanordnung setzte allerdings auch der Beginn der b-Welle des Elektroretinogramms erst 21 msec nach Reizanfang ein, so daß eine retino-corticale Zeit von 17 msec resultierte. Monnier (1957) fand später eine retinale Zeit von 16 msec und einen Gipfelwert der corticalen b-Welle von 33 msec, also auch eine retino-corticale Zeit von 17 msec.

Die Kaninchennetzhaut gilt nach Schultze (1866) und Krause (1881) histologisch als vorwiegende Stäbchennetzhaut. Nach Dodt und Elenius fehlt der photopische Dominator. Trotzdem kann die spektrale Empfindlichkeitskurve des skotopischen Dominators mit dem Maximum von 500 mμ sogar ohne Helladaptation bis zu 100 mμ zum langwelligen Spektrum hin verschoben werden (Müller-Limmroth 1959).

Zusammenfassung

Bei Reizung des Kaninchenauges mit energiegleichen Lichtern verschiedener Spektralbereiche zeigte sich, daß nur mit Rotlicht λ_{max} 641 mμ

kein Elektroretinogramm und keine spezifischen Aktionspotentiale des Corpus geniculatum laterale und der Sehrinde abzuleiten sind.

Gleiche Latenzzeiten der Augen- und Gehirnaktionspotentiale ergeben sich bei Anwendung von Lichtreizen gleicher Energie, $1{,}7 \cdot 10^{-2}$ W, im kurzwelligeren Spektralbereich (λ_{max} 479 mμ blau, 538 mμ grün, 585 mμ gelb).

Die Feststellung, daß kurze Einzellichtreize eines Spektralbereiches über 600 mμ gleicher Energie am Auge und Gehirn keine Aktionspotentiale erstehen lassen, legt nahe, daß Rotlicht beim Kaninchen keinen Seheindruck hinterläßt.

Literatur

Bartley, S. H.: Relation of intensity and duration of brief retinal stimulation by light to the electrical response of the optic cortex of the rabbit. Amer. J. Physiol. **108**, 397—408 (1934).

Bishop, G. H., and J. O'Leary: Components of the electrical response of the optic cortex of the rabbit. Amer. J. Physiol. **117**, 292—308 (1936).

Chang, H. T.: Functional organization of central visual pathways. Res. Publ. Ass. nerv. ment. Dis. **30**, 430—453 (1950).

Chang, H. T.: Fiber groups in primary optic pathway of cat. J. Neurophysiol. **19**, 224—231 (1956).

Dodt, E., u. V. Elenius: Spektrale Sensitivität einzelner Elemente der Kaninchennetzhaut. Pflügers Arch. ges. Physiol. **262**, 301—306 (1956).

Krause, W.: Über die Retinazapfen der nächtlichen Tiere. Arch. mikr. Anat. **19**, 309—314 (1881).

Laue, H.: Zur Technik der Messung der retino-corticalen Zeit beim Kaninchen. Albrecht v. Graefes Arch. Ophthal. **160**, 171—180 (1958).

Laue, H., u. M. Monnier: Latenz der retinalen, geniculothalamischen und occipitalen Aktionspotentiale bei Lichtreizung (retino-corticale Zeit). Pflügers Arch. ges. Physiol. **259**, 231—240 (1954).

Lennox, M. A., and A. Madsen: Cortical and retinal responses to colored light flash in anesthetized cat. J. Neurophysiol. **18**, 412—424 (1955).

Li, C. L., C. Cullen and H. H. Jasper: Laminar Microelectrode studies of specific somatosensory cortical potentials. J. Neurophysiol. **19**, 111—130 (1956).

Madsen, A., and M. A. Lennox: Response to colored light flash from different areas of optic cortex and from retina in anesthetized cat. J. Neurophysiol. **18**, 574—582 (1955).

Malis, L. J., and L. Kruger: Multiple response and excitability of cat's visual cortex. J. Neurophysiol. **19**, 172—186 (1956).

Monnier, M.: Le centre visuel cortical et l'organisation des perceptions visuelles. Probl. act. Ophtal. **1**, 277—301 (1957).

Monnier, M., et H. Laue: Technique de dérivation des activités électriques corticales et sous-corticales pendant la stimulation du diencéphale chez le lapin. Helv. physiol. pharmacol. Acta **11**, 73—80 (1953).

Müller-Limmroth, W.: Elektrophysiologie des Gesichtssinns. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1959.

Schultze, M.: Zur Anatomie und Physiologie der Retina. Arch. mikr. Anat. **2**, 175—286 (1866).

Schulze, J.: Persönliche Mitteilung 1959; s. auch W. Müller-Limmroth, Elektrophysiologie des Gesichtssinns, S. 245.

Tasaki, J., E. H. Polley and F. Orrego: Action potentials from individual elements in cat geniculate and striate cortex. J. Neurophysiol. **17**, 454—474 (1954).

Thompson, J. M., C. N. Woolsey and S. A. Talbot: Visual areas I and II of cerebral cortex of rabbit. J. Neurophysiol. **13**, 277—288 (1950).

Washburn, M. F., and E. Abbott: Experiments on the brightness value of red for the lightadapted eye of the rabbit. J. anim. Behav. **2**, 145—180 (1912).

Dr. med. H. Laue, Mannheim-Waldhof, Sandhoferstr. 8

v. Graefes Archiv für Ophthalmologie 162, 215—218 (1960)

Aus der Augenklinik der Medizinischen Universität Szeged, Ungarn
(Direktor: Prof. Dr. F. Kukán)

Die Rolle der Schädigung im Mechanismus der experimentellen Hornhaut-Vaskularisation

Von

G. Szeghy

Die Hornhaut enthält unter physiologischen Umständen — von einigen Tieren abgesehen — keine Blutgefäße. Als Teilerscheinung pathologischer Vorgänge kann oberflächliche und tiefe Vascularisation auftreten. Die sich mit der Ätiologie der Vascularisation beschäftigenden Autoren haben verschiedene Methoden ausgearbeitet, mit deren Hilfe unter experimentellen Bedingungen eine Gefäßproliferation vom peripheren Gefäßnetz her ausgelöst werden kann. Das meistbenutzte Verfahren ist die Schädigung der Hornhaut mit Lauge, Säure oder anderen Chemikalien. Durch intracorneale Verabreichung gewisser chemischer Substanzen kann Vascularisation hervorgerufen werden. Neuerdings stehen durch Hitzewirkung verursachte Schädigungen im Vordergrund, deren Vorteil die genaue Dosierbarkeit und Reproduzierbarkeit ist. Cogan[3] nahm neben chemischen Schädigungen auch Hitzekoagulation vor. Seine Versuche ließen ihn zu der Feststellung kommen, daß die Vascularisation eine Folge des Hornhautödems ist. Campbell und Michaelson[2] riefen ähnliche Koagulationen in verschiedenen Entfernungen im Gebiete zwischen Limbus und Hornhautzentrum hervor und sahen, daß Koagulation konstanter Größe an der Oberfläche eine Vascularisation nur entlang des Limbus auslöst. Zu dem gleichen Ergebnis kamen Bessière und Teulieres[1] bei der Koagulation der tiefen Schichten. Michaelson u. Mitarb.[5] untersuchten mit Hilfe der Koagulation die Frage der Vascularisation und des Wanderns der Melanoblasten. Die beiden Vorgänge sind auf gemeinsame Ursachen zurückzuführen. Szeghy[6] bediente sich der Koagulationsmethode beim Studium der vascularisationshemmenden und epithelisationsfördernden Wirkung lokal angewandten Heparins. Heidenreich[4] hat durch sein eingehendes Studium der Hornhautvascularisation in Tierversuchen die bereits bekannten Literaturangaben um zahlreiche wertvolle Beobachtungen bereichert. Seines Erachtens spielen im Zustandekommen der Vascularisation außer dem Ödem auch noch andere, aus dem geschädigten Gewebe herrührende Faktoren eine Rolle.

In dem uns zugänglichen Schrifttum konnten wir keine Angaben darüber finden, inwiefern einmalige oder simultane Koagulation einer oder mehrerer Hornhautschichten an sich — ohne Hornhautödem — als vascularisationsauslösende Faktoren in Frage kommen.

Zur experimentellen Untersuchung dieser Frage wurde in 5 Kaninchengruppen (54 Augen) die Möglichkeit zur Ödembildung in verschiedenem Grade herabgesetzt.

I. In dieser Gruppe (20 Augen) wurde in Lokalanaesthesie von der Hornhaut her in halber Schichtdicke das Epithel und die Grundsubstanz auf einem Gebiet von 1 mm Durchmesser oben (bei 12 Uhr) in 0,5—2 mm Entfernung vom Limbus mittels Diathermie koaguliert. Koagulation und Vascularisation wurden im Auflicht-Mikroskop verfolgt[7,8]. Infolge des Eingriffs kam es zu Chemose und Gefäßerweiterung der Bindehaut und in der Cornea — um die Koagulationsstelle — zu allmählich sich ausbreitender Trübung. Vom Limbus her setzte in allen Fällen am 1.—2. Tage das Einwachsen von Gefäßen ein, deren Zahl und Ausmaß sich in den folgenden Tagen steigerten. Das koagulierte Gebiet blieb nach dem Eingriff in unmittelbarer Berührung mit dem Bindehautsekret.

Lediglich die auf das Epithel lokalisierte, vorsichtige Koagulation ruft weder Hornhautödem, noch Vascularisation hervor.

II. Nach der in der gleichen Weise wie in Gruppe I vorgenommenen Koagulation (7 Augen) wurde die Koagulationsstelle mit einer hauchdünnen Celloidinschicht bedeckt, wodurch eine direkte Berührung der lädierten Stelle mit dem Bindehautsekret verhindert wurde. Die Celloidinmembran blieb 5—6 Tage lang einwandfrei haften, unterhalb derselben erfuhr das Koagulationsgebiet während dieser Zeit keinerlei Änderung.

Der Bindehautblutreichtum und die Chemose waren gleichen Grades wie in Gruppe I. Das Hornhautödem war minimal und kam nur in unmittelbarer Umgebung der Koagulation zur Entwicklung. Eine Vascularisation war während der Zeit des Abdeckens (5—6 Tage) nicht eingetreten, begann aber am 1.—2. Tage nach dem Entfernen der Celloidinmembran.

Nach den Ergebnissen in diesen beiden Gruppen kommt ein Ödem der Grundsubstanz nur dann zustande, wenn nicht nur das Epithel, sondern auch gewisse Schichten der Grundsubstanzfasern geschädigt sind und in unmittelbare Berührung mit der umgebenden Flüssigkeit geraten, die auf diese Weise zwischen die Fasern vordringen kann. Durch vorübergehendes Zudecken der Eintrittsöffnung kann die Entstehung des Ödems verzögert bz.w gehemmt werden. Das nach Abheben der Celloidinmembran entstehende Ödem läßt darauf schließen, daß auf die Wirkung dieser unphysiologischen Methode die Flüssigkeitsaufnahmefähigkeit der Grundsubstanz nicht geschädigt ist. Die Vascularisation fand in beiden Gruppen im Anschluß an die Ödembildung statt. Die kleinen umschriebenen Epithellücken schließen sich infolge der schnellen Proliferation der Epithelzellen sehr bald und verhindern einen längeren Kontakt der tieferen Schichten mit der umgebenden Flüssigkeit.

III. In dieser Versuchsgruppe (12 Augen) wurde mit dem Graefeschen Messer vom Hornhautzentrum in Richtung des Limbus intralemmalär ein 5—6 mm langer Einstichkanal angelegt und dann mit Hilfe einer isolierten Diathermienadel innerhalb des Einstichkanals in 0,5—2 mm Entfernung vom Limbus koaguliert, wobei auf Intakterhaltung des Epithels und Endothels geachtet wurde. An der Öffnung des Einstichkanals wurde das Epithel punktartig koaguliert. Diese Stelle liegt so

5 mm von dem geschädigten Gebiet der Grundsubstanz entfernt, sie stehen nur durch den Einstichkanal miteinander in Verbindung.

Die im Anschluß an den Eingriff beobachtete Chemose und der Blutreichtum der Bindehaut waren weniger intensiv als in den beiden vorherigen Gruppen. Die Entwicklung des Hornhautödems begann an der Öffnung des Einstichkanals und schritt — besonders entlang desselben — in Richtung des Limbus fort. Die Vascularisation setzte am 3.—4. Tage ein. Die Gefäße zogen teils in Richtung der intralammellären Koagulation und teils über und neben der Koagulation zu der zentral gelegenen, nicht epithelisierenden Öffnung.

Der Stichkanal an sich — ohne Koagulation — brachte — wenn die beiden Flächen gut aneinandergelagert waren — außer Bindehautrötung keinerlei Symptome hervor.

Zentral vorgenommene Epithelkoagulation an der Öffnung des Stichkanals bewirkte in rund der Hälfte der Fälle Ödem und Vascularisation.

IV. Nach dem gleichen Vorgehen wie in Gruppe III wurde die Öffnung des Einstichkanals (6 Augen) mit einer Celloidinhaut abgedeckt und 5—8 Tage so belassen. Bindehautblutreichtum und Chemose waren gleichen Grades wie in der vorigen Gruppe. Unter der Celloidinmembran kam es weder zum Ödem, noch zur Vascularisation. 3—4 Tage nach dem Entfernen der Celloidinschicht begann im Anschluß an die Ödembildung Vascularisation — ebenfalls in Richtung der Öffnung des Einstichkanals.

In der III. und IV. Versuchsgruppe kam es zum Ödem, wenn die tiefe Schicht in direkten Kontakt mit dem Bindehautsekret geriet. Durch die Länge des Einstichkanals wurde das Ödem nicht wesentlich beeinflußt. Abdecken der Einstichöffnung wirkt hemmend auf die Ödem- und Gefäßbildung.

V. Um den Einfluß des Einstichkanals herabzusetzen, wurde mit Hilfe einer in einer dünnen Injektionsnadel befestigten isolierten Diathermienadel vom Zentrum der Hornhaut aus in Richtung des Limbus intralamellär vordringend in 0,5—2 mm Entfernung vom Limbus die Grundsubstanz koaguliert, wobei auf die Unversehrtheit des Epithels und Endothels geachtet wurde (9 Augen). Diese kleine Einstichöffnung wurde nicht koaguliert und war so binnen wenigen Stunden epithelisiert. Blutreichtum und Ödem der Bindehaut waren ähnliche, wie wir sie in den Versuchen erhielten, wo vergleichsweise ein Einstichkanal ohne Koagulation nur mit der Nadel angelegt worden war.

Ein Hornhautödem kam weder an der Einstichstelle, noch am Orte der Läsion zustande und eine Vascularisation war selbst nach 14 bzw. 21 Tagen nicht wahrnehmbar. Die intralamelläre Koagulation blieb Wochen hindurch unverändert.

Bei den Tieren dieser Gruppe wurde 14—21 Tage später oberhalb der intralamellären Koagulationsstelle das Epithel koaguliert, worauf — ähnlich wie in der I. Gruppe — das Ödem zur Entwicklung gelangte und von einer Vascularisation gefolgt war. Die zentral vorgenommene Epithelkoagulation brachte eine Vascularisation nicht zustande.

Ein Vergleich dieser Gruppe mit den vorhergehenden läßt folgendes feststellen:

a) Unter physiologischen Umständen verhindert das Epithel das Eindringen der umgebenden Flüssigkeit in die Substantia propria. Im Falle einer circumscripten Schädigung dieser semipermeabilen Membran nimmt die Grundsubstanz — je nach der Berührungsdauer mit der Flüssigkeit — Flüssigkeit auf.

b) Die Flüssigkeitsaufnahme ist gesteigert, wenn die Schädigung sich auch auf die tieferen Schichten der Grundsubstanz erstreckt.

c) Ein Ödem kommt im Anschluß an die Koagulation der Grundsubstanz nicht zustande, wenn keine Berührung mit der umgebenden Flüssigkeit besteht.

d) Gewebsschädigung (Kontinuitätsmangel) allein — ohne Ödem — bewirkt keine Vascularisation. Die Gefäße gelangen erst im Anschluß an das Ödem zur Entwicklung.

e) Die Rolle der Zersetzungsprodukte der Gewebe (koaguliertes Gewebe) im Mechanismus der Vascularisation ist auf Grund der vorliegenden Versuche zweifelhaft.

Zusammenfassung

Zur Vascularisation im Anschluß an umschriebene diathermische Koagulation der Cornea des Kaninchenauges kommt es, wenn das Ödem den Limbus erreicht. Durch Hemmung der Ödembildung (Abdecken des Koagulationsgebietes, intralamelläre Koagulation) kann die Vascularisation herabgesetzt bzw. gehemmt werden. Kontinuitätsmangel der vorderen semipermeabilen Schicht allein — ohne die Entwicklung eines Ödems — führt nicht zur Vascularisation aus. Thermisch koaguliertes Gewebe an sich, löst keine Vascularisation aus.

Literatur

[1] Bessière, E., et J. Teulieres: Note sur la vascularisation experimentale de la corneae. Arch. Ophtal. (Paris) **11**, 268 (1951).

[2] Campbell, F. W., and I. G. Michaelson: Blood vessel formation in the cornea. Brit. J. Ophthal. **33**, 248 (1949).

[3] Cogan, D. G.: Vascularisation of the Cornea. Arch. Ophthal. (Chicago) **41**, 406 (1949).

[4] Heidenreich, A.: Das Verhalten der Hornhautvascularisation im Tierversuch. Klin. Mbl. Augenheilk. **127**, 465 (1955).

[5] Michaelson, C.: Proliferation of limbal melanoblasts into the cornea in response to a corneal lesion. Brit. J. Ophthal. **36**, 657 (1952).

[6] Szeghy, G.: Localisan alkalmazott Heparin hatása kisérletes cornea kárositásokra. Szemészet **95**, 57 (1958).

[7] Szeghy, G.: Adatok a cornea kórélettanához. I. Szemészet **94**, 1 (1957).

[8] Thuránszky, K.: Der Blutkreislauf der Netzhaut. Budapest: Verlag der Ungarischen Akademie der Wissenschaften 1957.

Dr. G. Szeghy, Augenklinik der Medizinischen Universität, Szeged (Ungarn)

Solan®
AUGENTONICUM
Bei funktionellen Sehstörungen muskulärer oder nervöser Genese:
Vorzeitiger Ermüdung der Augen, Lichtscheu, Verschwimmen der in ausgeruhtem Zustand klaren Bilder, Augen- und Kopfschmerz, Brennen der Augen, Fremdkörpergefühl
Zur medikamentösen Beeinflussung der Entwicklung des grauen Altersstars
Solan Augentonicum
Guttiole zu 10 ccm
DM 1.80
(Apothekenverkauf o.U.-St.)
Literatur und Muster auf Anforderung
DR. WINZER Chemisch-pharmazeutische Fabrik KONSTANZ

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen usw. in dieser Zeitschrift berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, daß solche Namen im Sinn der Warenzeichen- und Markenschutz-Gesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürften.

Vegetativ gezeichnete Züge — überbeanspruchte, übermüdete und gequälte Augen sind der Blickfang unserer Zeit.

Das komplizierte Erscheinungsbild der vegetativen Dystonie hat sich immer ausgeprägter zu dem Begriff der „vegetativen Dystonie des Auges" ausgeweitet. So lassen sich heute bei zahlreichen Menschen Ermüdungserscheinungen des Auges bei der Naharbeit, Brennen der Augen, Verschwimmen und Flimmern vor den Augen, Lidflattern, Mückensehen und andere bedenkliche Störungen einer typischen vegetativen Dysfunktion am Auge feststellen.

AUGENTONICUM STULLN

Nachdem organische Sehfehler und Glaukomverdacht ausgeschaltet worden sind, stellt dieses Spezialpräparat in Indikation und Wirkung das neue Heilmittel vor:

Experimentelle und klinische Ergebnisse der Forschung, nach denen das Auge auf lokal applizierte spezifische Digitalis-Wirkstoffe bereits in sehr kleiner und daher völlig nebenwirkungsfreier Dosierung reagiert, eröffneten in Verbindung mit einer Aesculin-Komponente einen neuen Weg zur Behandlung dieser bisher kaum zu beeinflussenden Asthenopie, die immer mehr unter dem oben angeführten Erscheinungsbild einer vegetativen Dystonie des Auges auftritt.

Originalpackung 10 ccm mit Augen-Pipette

VEREINIGTE FLUSSPATGRUBEN GMBH STULLN / NABBURG OPF.
Abteilung Pharmazeutische Chemie

Der Inlandsauflage dieses Heftes liegt ein Prospekt bei von der Firma Dr. Mann, Berlin.

Verantwortlich für den Anzeigenteil: Günter Holtz, Berlin-Wilmersdorf, Heidelberger Platz 3. — Springer-Verlag, Berlin · Göttingen · Heidelberg. — Druck der Universitätsdruckerei H. Stürtz AG., Würzburg. — Printed in Germany.